

Mémoire de maîtrise en sciences cliniques

**Analyse économique du vaccin
méningococcique tétravalent (A, C, Y, W-
135) conjugué au Canada.**

Faculté de médecine

Université de Sherbrooke

Pierre Trottier, D.M.V., M.D.

Directeurs :

Philippe De Wals, M.D., Ph.D.

Jacques Pépin, M.D., M.Sc.

Mars 2006



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-26055-5
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-26055-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

I. Membres du jury

Philippe De Wals, M.D., Ph.D. Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, QC, Canada. Institut national de santé publique, Québec, QC, Canada.

Rôles: Chercheur principal et évaluateur de mon mémoire.

Jacques Pépin, M.D., M.Sc. Department de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke, Fleurimont, QC, Canada.

Rôles : Chercheur principal et évaluateur de mon mémoire.

François Milord, M.D., M.Sc. Régie régionale de la santé et des services sociaux de la Montérégie, Longueuil, QC, Canada.

Rôle : Évaluateur externe de mon mémoire.

Thérèse Côté-Boileau, M.D. Département de pédiatrie, Université de Sherbrooke, Fleurimont, QC, Canada.

Rôle : Évaluatrice de mon mémoire.

SOMMAIRE

Titre: Analyse économique du vaccin méningococcique tétravalent (A, C, Y, W-135) conjugué au Canada.

Mise en situation: Les vaccins méningococciques conjugués monovalents contre le séro groupe C (C-VMC) sont utilisés dans les programmes de vaccination de plusieurs provinces canadiennes. Des vaccins méningococciques conjugués tétravalents (A, C, Y, W-135) (4-VMC) sont en cours de développement. Cette étude compare les bénéfices et coûts potentiels de divers programmes utilisant soit le C-VMC ou le 4-VMC.

Méthodes: Un modèle de simulation basé sur une cohorte de 100 000 naissances au Canada a été élaboré. Les données sur l'incidence de maladie méningococcique (MM) de la période d'endémicité 1995-1998 ont été utilisées dans le modèle de base. Les programmes de vaccination que nous avons étudié incluent (i) 3 doses à 2, 4 et 12 mois, (ii) 1 dose à un an, (iii) 2, (iv) 11, (v) 14 ou (vi) 19 ans. Nous avons établi l'efficacité vaccinale à 96% la première année avec ensuite une diminution d'efficacité vaccinale suivant un modèle linéaire logarithmique négatif. Les données sur la maladie et les coûts du programme ont été recueillies dans la province de Québec. Les coûts sont exprimés en CAN\$ 2004 et nous avons considéré une actualisation de 0%, 3% et 5%.

Résultats: Le programme vaccinal le plus efficace est celui avec une dose vaccinale à 5 ans, quel que soit le vaccin utilisé. Avec une actualisation de 3% et un coût d'achat vaccinal incrémental de 3,00\$ par dose pour le 4-VMC comparé au C-VMC, le coût sociétal par QALY gagné serait de 25 000\$ (seuil pour une recommandation de type B). Le coût sociétal par QALY gagné serait de 124 000\$ (seuil pour une recommandation de type C) pour un coût incrémental de 8,20\$. Les paramètres avec la plus grande incertitude sont l'épidémiologie future de la MM et l'efficacité à long terme des vaccins conjugués.

Conclusion: Le 4-VMC serait une alternative coût-efficace au C-VMC pour un programme de vaccination si le coût incrémental du vaccin demeure bas.

TABLE DES MATIÈRES

I. Membres du jury.....	2
1. INTRODUCTION	7
1.1 Contexte de l'étude.....	7
1.2 Objectifs	8
1.2.1 Objectif général.....	8
1.2.2 Objectifs spécifiques	8
2. REVUE DE LITTÉRATURE	9
2.1 Agent pathogène.....	9
2.2 Pathogénèse de la maladie méningococcique	10
2.3 Épidémiologie de la maladie méningococcique	11
2.4 Vaccins contre la maladie méningococcique	13
2.4.1 Vaccins disponibles.....	13
2.4.2 Programmes de vaccination au Canada.....	15
2.4.3 Vaccin conjugué tétravalent.....	16
2.5 Types d'études économiques.....	16
2.6 Analyse économique de la vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C	18
2.6.1 Méthodologie	18
2.6.2 Résultats.....	18
3. MÉTHODOLOGIE	20
3.1 Dispositif de recherche.....	20
3.2 Données fondamentales.....	21
3.3 Population cible.....	22
3.4 Stratégies vaccinales à l'étude	23
3.5 Incidence de la maladie méningococcique.....	25
3.6 Facteur de correction de l'incidence	28
3.7 Mortalités et séquelles associées à la maladie méningococcique	30
3.8 Impact de la maladie chez les survivants avec séquelles.....	31

3.9 Coûts d'une infection	31
3.10 Coût des vaccins monovalent et tétravalent conjugués.....	32
3.11 Coûts d'administration vaccinale.....	33
3.12 Effets secondaires de la vaccination	34
3.13 Couverture vaccinale selon la stratégie vaccinale utilisée	34
3.14 Efficacité vaccinale.....	35
3.15 Diminution annuelle de l'immunité vaccinale.....	36
3.16 Grades de Laupacis.....	37
3.17 Éléments éthiques.....	38
3.18 Conflit d'intérêt potentiel	39
4. RÉSULTATS	40
4.1 Fardeau de la maladie.....	40
4.1.1 Nombre de cas.....	40
4.1.2 Décès	41
4.1.3 Séquelles.....	41
4.1.4 Années de vie perdues.....	41
4.1.5 QALY perdues.....	42
4.1.6 Coûts de la maladie	42
4.1.7 Pertes de productivité	42
4.2 Coût des stratégies vaccinales.....	43
4.2.1 Une dose à 12 mois	43
4.2.2 Trois doses à 2, 4 et 12 mois.....	44
4.2.3 Une dose à 2 ans.....	45
4.2.4 Une dose à 5 ans.....	46
4.2.5 Une dose à 11 ans.....	47
4.2.6 Une dose à 14 ans.....	48
4.2.7 Une dose à 19 ans.....	49
4.3 Efficacité du programme de vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C	50
4.4 Efficacité du programme de vaccination avec le vaccin conjugué tétravalent	52

4.5 Efficacité incrémentale entre le vaccin conjugué tétravalent et le vaccin conjugué monovalent C	55
4.6 Analyses de sensibilité.....	58
4.7 Évaluation du vaccin conjugué tétravalent selon les critères de Laupacis	65
4.7.1 Actualisation 0%	65
4.7.2 Actualisation 3%	67
4.8 Synthèse des résultats	69
4.8.1 Fardeau de la maladie.....	69
4.8.2 Coût des stratégies vaccinales.....	70
4.8.3 Efficacités vaccinales	70
4.8.4 Évaluation du vaccin conjugué tétravalent selon les critères de Laupacis.....	71
5. DISCUSSION.....	73
5.1 Évaluation critique de cette étude économique.....	73
5.2 Forces de l'étude	75
5.3 Limites de l'étude.....	76
5.4 Avenues de recherche future	77
6. CONCLUSION :.....	80
7. ÉQUIPE DE RECHERCHE :	83
7.1 Chercheurs principaux :	83
7.2 Collaborateurs :	83
8. REMERCIEMENTS :	84
9. BIBLIOGRAPHIE :	85

1. INTRODUCTION

1.1 Contexte de l'étude

Les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C ont vu leur incidence augmenter de façon considérable au cours de la dernière décennie dans plusieurs pays européens et d'Amérique du Nord. Ce changement dans l'épidémiologie de ce pathogène est responsable de beaucoup d'anxiété chez le public et de beaucoup d'intérêt de la part des médias (Corber S *et al.*, 1992; De Wals P *et al.*, 1996; Jackson LA *et al.*, 1995; Cartwright K *et al.*, 2001). Cependant, durant les périodes d'endémicité, les méningocoques de sérogroupe A, Y et W-135 combinés peuvent être responsables d'une proportion significative des infections invasives à méningocoque (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). Des vaccins conjugués monovalents C contre le méningocoque ont été autorisés au Canada et sont actuellement utilisés dans la majorité des provinces canadiennes dans des programmes d'immunisation chez les enfants. Des vaccins conjugués tétravalents (A, C, Y, W-135) contre le méningocoque sont en voie de développement.

1.2 Objectifs

1.2.1 Objectif général

Évaluer l'utilité potentielle d'un vaccin conjugué tétravalent (A, C, Y et W-135) pour la prévention des infections invasives à méningocoque.

1.2.2 Objectifs spécifiques

I- Comparer les bénéfices potentiels de plusieurs programmes vaccinaux utilisant soit le C-MCV ou le 4-MCV au Canada

II- Identifier le coût d'achat supplémentaire du vaccin 4-MCV vs C-MCV générant des indices coût-utilité acceptables dans les scénarios épidémiologiques les plus probables

2. REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 Agent pathogène

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une bactérie Gram-négative, diplococcique. Elle est recouverte d'une capsule polysaccharidique ayant un rôle de protection. Cette même capsule permet également sa classification en plus de 13 différents sérogroupes dont A, B, C, Y et W-135. Les 5 sérogroupes nommés sont en fait les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives à méningocoque (Rosenstein NE *et al.*, 2001; Erickson L *et al.*, 1998b).

Au Québec, le méningocoque de tout séro groupe constitue une maladie à déclaration obligatoire selon la définition suivante (Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec, 2005) :

Cas confirmé :

Manifestations cliniques compatibles et isolement ou détection par PCR de *Neisseria meningitidis* d'un site normalement stérile.

Cas probable :

En l'absence de confirmation par culture ou par PCR, présence d'une ou des deux conditions suivantes :

1. manifestations cliniques compatibles incluant obligatoirement un purpura fulminans;
ou
2. manifestations cliniques compatibles et détection d'antigènes méningococciques sur un prélèvement du LCR.

2.2 Pathogénèse de la maladie méningococcique

La présence du méningocoque chez un individu sain ne signifie pas qu'il est infecté par ce pathogène. En effet, près de 10% de la population générale présente une colonisation nasopharyngée par ce germe (Williams *et al.*, 2003; Rosenstein NE *et al.*, 2001). Seule une minorité de ces personnes développent une infection, les autres n'étant que des porteurs asymptomatiques. Lors de certains épisodes d'éclosions, le taux de porteurs asymptomatiques peut atteindre les 95% au sein d'une population donnée (Erickson L *et al.*, 1998b). Il n'y a par contre pas nécessairement de lien évident entre le taux de porteurs et l'incidence d'infections invasives à méningocoque, le facteur le plus important déterminant l'incidence de la maladie étant la présence d'individus susceptibles dans la population. Au Québec en 1991, à titre d'exemple, le taux de porteurs était très bas mais l'incidence était plus élevée qu'habituellement (De Wals P, 1994).

L'infection par un méningocoque peut se manifester de plusieurs manières différentes, celles-ci variant selon le sérotype considéré. Dans le cas des infections à méningocoque de sérotype C, environ 12% des personnes infectées souffrent d'une méningite alors que 37% seront affectées d'une fulminante septicémie. Dans 47% des cas, les deux conditions sont présentes simultanément. Dans 3% des cas, une toute autre pathologie est au premier plan, par exemple une pneumonie. Dans le cas des infections à méningocoque de sérotype B, il y a plus de personnes infectées souffrant d'une méningite isolée que pour le sérotype C, soit environ 18%. Les septicémies sont à peu près aussi représentées que pour le sérotype C, avec 39% des cas. Dans 41% des cas, donc un peu moins que pour les infections à méningocoque de sérotype C, les deux conditions sont présentes simultanément. Finalement, dans 3% des cas, une toute autre pathologie est au premier plan (Erickson L *et al.*, 1998b). Nous ne disposons malheureusement pas à l'heure actuelle de données épidémiologiques précises quant à la répartition des présentations d'infections des méningocoques de sérotypes A, Y et W-135. Des projets de recherche traitant de ce sujet sont actuellement en cours.

Chez les survivants d'infections invasives à méningocoque, certains présenteront des séquelles. Globalement, 15% des survivants à une infection avec un séro groupe C présenteront des séquelles et 3% de ces survivant à un séro groupe B feront de même. Plus d'un type de séquelles est possible chez une même personne. Pour les survivants aux infections à séro groupe C, respectivement 12% demeureront avec une ou des cicatrices, 5% devront subir une ou des amputations, 2% présenteront une perte d'audition et 1% manifesteront des problèmes rénaux. De plus, 4% auront des séquelles d'un autre type. Pour les survivants aux infections à séro groupe B, respectivement 2% présenteront une perte d'audition, 1% demeureront avec une ou plusieurs cicatrices et 0,6% devront subir une ou des amputations. Un 3% additionnel présentera une ou des séquelles d'un autre type. (Healy CM *et al.*, 2002; Erickson *et al.*, 2001; Erickson L *et al.*, 1998b). Nous ne disposons malheureusement pas à l'heure actuelle de données épidémiologiques précises quand aux séquelles des méningocoques de sérogroupe A, Y et W-135. Des projets de recherche traitant de ce sujet sont actuellement en cours.

2.3 Épidémiologie de la maladie méningococcique

Certains facteurs augmentent le risque d'infections à méningocoque de tout séro groupe. Il y a par exemple les déficits du complément, les asplénies et d'autres maladies associées à un déficit immunitaire (Rosenstein NE *et al.*, 2001; Erickson L *et al.*, 1998b). Nous allons considérer ici l'incidence des infections à méningocoque dues aux sérogroupe les plus fréquents et à ceux dont la prévention est potentiellement réalisable par l'instauration du vaccin tétravalent conjugué A, C, Y, W-135 contre le méningocoque. Nous nous concentrerons donc sur les sérogroupe A, B, C, Y et W-135.

Le méningocoque de séro groupe A a été responsable de sérieuses épidémies d'infections invasives à méningocoque durant les années 1940 et avant. Cependant, il s'ensuivit une chute radicale par la suite. De nos jours, ce séro groupe est plutôt rare et est principalement associé aux personnes ayant fait un pèlerinage à la Mecque en Arabie

Saoudite. (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). La vaccination par le vaccin conjugué tétravalent pourrait diminuer l'incidence de ce séro groupe.

Le méningocoque de séro groupe B est le plus fréquent à l'échelle canadienne et américaine. Il est de comportement endémique (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). La vaccination avec les vaccins conjugués contre le méningocoque étudiés ici n'aurait aucun effet sur son incidence.

Le méningocoque de séro groupe C est endémique au Canada mais a été associé avec des éclosions, récemment en 1989-1993 et en 2000-2001, durant lesquelles l'incidence de ce séro groupe était beaucoup plus élevée (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). De plus, les recrues militaires et les étudiants lors d'une première année en résidence universitaire ou collégiale ont des taux plus élevés sans vaccination (Scott RD *et al.*, 2002; Erickson *et al.*, 1998b). La vaccination par le vaccin conjugué monovalent C ou par le vaccin conjugué tétravalent pourraient toutes deux diminuer l'incidence de ce séro groupe.

Le méningocoque de séro groupe W-135 est rare au Canada. Les rares éclosions peuvent être associées aux pèlerinages à la Mecque en Arabie Saoudite (Gold R, 2003; Wilder-Smith A *et al.*, 2003, Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). La vaccination par le vaccin conjugué tétravalent pourrait diminuer l'incidence de ce séro groupe.

Le méningocoque de séro groupe Y est de tendance endémique au Canada. Cependant, il a démontré une incidence accrue aux Etats-Unis durant la dernière décennie. Cette tendance n'a pas atteint le Canada même si durant les 4 premiers mois de 2001, 30% des cas lui ont été attribués. Ce fut un incident isolé qui ne s'est pas reproduit (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). La vaccination par le vaccin conjugué tétravalent pourrait diminuer l'incidence de ce séro groupe.

2.4 Vaccins contre la maladie méningococcique

2.4.1 Vaccins disponibles

Plusieurs types de vaccins sont disponibles pour la prévention des infections à méningocoque, notamment contre les méningocoques de sérogroupes A, C, Y et W-135. De plus, de multiples vaccins sont présentement en développement contre ces mêmes sérogroupes. Les vaccins contre le méningocoque de sérogruppe B ne sont pas disponibles car ils ne sont que peu immunogènes (Jodar L *et al.*, 2002). Plusieurs projets de recherche se penchent actuellement sur ce problème et ces prochaines années, nous pourrions voir la mise en marché d'un vaccin couvrant ce sérogruppe. Les principaux types de vaccins disponibles sont dirigés contre un élément polysaccharidique de la capsule du méningocoque et il s'agit des vaccins polysaccharidiques et des vaccins conjugués à une protéine porteuse (Williams JN *et al.*, 2003; Erickson L *et al.*, 1998b).

Les vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque ont été mis au point il y a plus de trente ans. Le vaccin polysaccharidique tétravalent A, C, Y, W-135 d'usage actuel (Menomune®) a pour sa part été licencié aux États-Unis en 1981 par les Connaught Laboratories Inc. (Erickson L *et al.*, 1998b). La réponse de l'individu vacciné est mesurée par la hausse des taux d'anticorps protecteurs de type IgG contre les méningocoques de sérogroupes couverts par le vaccin utilisé (Jodar L *et al.*, 2002; Zhang Q *et al.*, 2002). Elle est dépendante de l'âge de vaccination. Chaque sérogruppe de méningocoque provoque une réponse immunitaire distincte. Par exemple, un vaccin polysaccharidique contre le sérogruppe A est immunogène dès l'âge de 3 mois alors qu'un vaccin contre le sérogruppe C n'est immunogène qu'à l'âge de 2 ans. De plus, jusqu'à l'âge de 10 ans, l'efficacité de ces vaccins est moindre (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001; Erickson L *et al.*, 1998b). Les vaccins polysaccharidiques n'ont pas de mémoire immunologique à lymphocytes B car ils sont indépendants des lymphocytes T thymiques, ceux-ci étant responsables de la mémoire immunologique (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001).

Les vaccins conjugués contre le méningocoque ont pour leur part été développés très récemment, soit en 2001. Leur particularité est que l'antigène capsulaire polysaccharidique est associé à une autre protéine, dans deux vaccins un mutant non toxique de la toxine diphtérique CRM 197 (Cross Reacting Material 197) et dans un vaccin l'anatoxine tétanique. Le premier à avoir été homologué au Canada est le Menjugate® de Chiron, associé à la protéine CRM 197. Suivirent le Neis Vac-C® de Baxter associé à une anatoxine tétanique et le Meningitec® de Wyeth-Lederle associé à la protéine CRM 197 (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). Le vaccin conjugué méningococcique monovalent C, utilisé au Canada, est efficace dès 2 mois d'âge (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001) mais son efficacité est moindre avant l'âge de 12 mois (Trotter CL *et al.*, 2004). Il confère une mémoire immunologique à lymphocytes B car il est dépendant des lymphocytes T thymiques (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001). La durée de cette mémoire immunologique a été démontrée pour une durée de 5 ans mais sa durée à plus long terme est cependant inconnue (MacLennan *et al.*, 2001). Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin conjugué tétravalent contre les méningocoques de sérogroupes A, C, Y et W-135 combinés qui soit commercialisé.

2.4.2 Programmes de vaccination au Canada

TABEAU 1 : Programmes de vaccination au Canada, 2005.

Province	Doses de vaccin et âge d'administration (entre parenthèses pour les doses du programme de rattrapage)
Alberta	2, 4 et 6 mois
Colombie-Britannique	12 mois et 11 ans
Île-du-Prince-Edouard	12 mois (14-16 ans)
Manitoba	10 ans
Nouveau-Brunswick	12 mois
Ontario	12 mois (12 ans, 15-19 ans)
Québec	12 mois
Saskatchewan	12 mois (4-6 ans, 11 ans)
Terre-Neuve et Labrador	Aucune vaccination

La vaccination avec le vaccin conjugué méningococcique monovalent C ayant été démontrée efficace (Comité consultatif national de l'immunisation, 2001), la majorité des provinces canadiennes offrent présentement un programme de vaccination à sa population pédiatrique avec ce vaccin. En 2004, le Québec et le Nouveau-Brunswick offrent une dose à l'âge de 12 mois. L'Ontario fait de même avec une dose à 12 mois en plus d'offrir une dose de rattrapage pour les personnes atteignant ces âges et n'ayant jamais été vaccinées à 12 ans et 15-19 ans, selon le cas. La Saskatchewan offre aussi une dose de vaccin à 12 mois avec un programme de rattrapage à 4-6 ans et 11 ans. L'Île-du-Prince-Edouard offre pour sa part une dose de vaccin à 12 mois et un programme de rattrapage vaccinal à 14-16 ans. En Colombie-Britannique, deux doses vaccinales sont offertes : une dose à 12 mois et une seconde dose à 11 ans. L'Alberta propose trois doses vaccinales, soit une à 2, 4 et 6 mois. Le Manitoba diffère beaucoup des autres provinces du fait qu'une dose est offerte à l'âge de 10 ans seulement et aucune vaccination ne l'est durant la jeune enfance. Il n'y a que Terre-Neuve et le Labrador et les Territoires du Nord-Ouest et du Yukon qui ne proposent aucune vaccination à leur population.

En Europe, des programmes de vaccination de routine avec le vaccin méningococcique monovalent C ont également été instaurés. Des programmes d'une dose de vaccin ont été implantés aux Pays-Bas et en Belgique (Welte *et al.*, 2004; De Schrijver *et al.*, 2003) et des programmes de trois doses de vaccin en Angleterre, en Irlande ou en Espagne (Miller *et al.*, 2002; Murphy, 2000; Cano *et al.*, 2004).

2.4.3 Vaccin conjugué tétravalent

Un vaccin conjugué tétravalent combinant les antigènes des méningocoques A, C, Y et W-135 est actuellement en développement par Aventis-Pasteur et plusieurs autres compagnies pharmaceutiques sont probablement sur la voie d'en développer un également.

Il n'est pas démontré que les vaccins conjugués tétravalents auront les mêmes propriétés que les vaccins conjugués monovalents C pour ce qui a trait à leur efficacité chez les jeunes enfants et leur induction d'une mémoire immunologique. De plus, il est à noter que la protéine capsulaire polysaccharidique à laquelle il est associé diffère de celles des monovalents C. Il s'agit d'un dérivé d'une anatoxine diphtérique (informations fournies par la compagnie). Cette différence peut être responsable d'une différence notable dans l'immunogénicité du vaccin et dans ses autres propriétés.

2.5 Types d'études économiques

(Drummond *et al.*, 1997)

Il existe quatre principaux types d'études économiques, à savoir l'analyse des coûts, l'analyse de type coût efficacité, l'analyse de type coût bénéfice et l'analyse de type coût utilité.

L'analyse des coûts consiste en une analyse comparative des coûts de différents traitements ou programmes de soins de santé. Elle est souvent limitée par la non

disponibilité des données dans le contexte particulier de l'étude. Dans ce type d'étude, chaque intervention ou programme doit donner les mêmes résultats d'un point de vue des conséquences sur la santé de la population étudiée, seuls les coûts peuvent différer.

L'analyse de type coût efficacité évalue à la fois les coûts d'un traitement ou d'un programme de santé et ses conséquences sur la santé de la population étudiée. Les coûts et les conséquences sur la santé peuvent ainsi différer dans chaque traitement ou programme évalué. Il est par contre possible de comparer les coûts selon une unité d'efficacité (ex : \$ par décès prévenu ou par cas prévenu, ...). En somme, c'est la description des coûts par unité d'efficacité de divers traitements ou programmes étudiés.

L'analyse de type coût bénéfice évalue les conséquences d'un programme selon leur valeur monétaire. Il permet par conséquent de comparer directement le coût incrémental des traitements ou programmes et leurs conséquences incrémentielles. Il est intéressant d'utiliser ce type d'étude lorsque les conséquences de programmes alternatifs peuvent différer en nature et non seulement en nombre. En somme, c'est la conversion de différentes conséquences en terme de coûts et la comparaison de ces différents coûts.

L'analyse de type coût utilité est une évaluation se concentrant sur la qualité des conséquences sur la santé découlant de traitements ou de programmes de santé. Elle comporte beaucoup de points communs avec l'analyse de type coût efficacité mais l'unité utilisée ici n'est pas monétaire mais utilitaire : elle touche les préférences de société pour divers résultats. Cette analyse permet d'ajuster les traitements pour la qualité de vie car une valeur de base (en général QALY) est générée pour ensuite pouvoir comparer les coûts des divers traitements ou programmes étudiés.

2.6 Analyse économique de la vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C

(De Wals *et al.*, 2004b)

2.6.1 Méthodologie

Dans cette analyse économique de type coût-efficacité, les auteurs comparent différentes stratégies de vaccination contre le méningocoque avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C. Les stratégies étudiées sont les suivantes : 1) ne rien faire (aucune vaccination), 2) procéder à une campagne de vaccination de masse lors des éclosions chez les individus de 2 mois à 21 ans, 3) procéder à une vaccination de routine avec une dose de vaccin à l'âge de 12 mois, 4) procéder à une vaccination de routine avec trois doses de vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Pour ce faire, les auteurs ont élaboré une simulation par modèle informatique constituée de 25 cohortes de 75 000 individus. L'incidence de maladie méningococcique a été appliquée à ces cohortes de l'âge de 0 à 24 ans seulement. Les calculs de coût-efficacité ont été faits en fonction de l'espérance de vie et des gains de productivité suite à l'immunisation de la population étudiée.

2.6.2 Résultats

Pour effectuer leurs calculs, les auteurs ont établi que la première stratégie vaccinale, ne rien faire, prévient évidemment 0% des infections méningococciques de séro groupe C. Une campagne de vaccination de masse parvient à prévenir 45% des infections. Les programmes de vaccination de routine permettent de prévenir respectivement 65% des infections pour une dose vaccinale à 12 mois et 70% des infections pour trois doses vaccinales à 2, 4 et 6 mois.

Suite aux calculs de type coût-efficacité, le meilleur rapport à avoir été obtenu par les auteurs se retrouve avec un programme de vaccination de routine comprenant une dose unique de vaccin méningococcique conjugué monovalent C. Les coûts associés à la

vaccination s'élèvent à 190 000\$ CAN par cas prévenu, 23 000\$ CAN par année de vie gagnée et à 42 000\$ CAN par QALY gagnée. Ces résultats ont contribué à l'établissement de la vaccination de routine chez les enfants (1 dose de vaccin à l'âge de 12 mois).

3. MÉTHODOLOGIE

3.1 Dispositif de recherche

Le dispositif que nous avons utilisé pour cette recherche est celui d'une étude de cohorte exposé / non-exposé. Il s'agit d'une simulation informatique par modélisation n'impliquant pas de vrais sujets mais seulement des nombres et valeurs théoriques. Nous avons procédé à une analyse coût-utilité afin d'évaluer l'utilité potentielle du vaccin conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) comparée avec celle du vaccin conjugué monovalent C.

Une analyse coût utilité est utilisée pour évaluer l'intérêt médico-économique d'une stratégie de soins ou de prévention appliqué au sein d'une collectivité (Grenier, 1999). Par exemple, dans notre étude, nous pouvons connaître le coût associé à la prévention d'un cas d'infection méningococcique invasive par la vaccination. Nous avons préféré ce type d'étude économique aux autres pour diverses raisons. Dans l'analyse des coûts, seuls les coûts du programme doivent différer alors que dans notre étude, le nombre de cas prévenu est sujet à changer considérablement. Les études de types coût bénéfice et coût efficacité ont été envisagées mais la comparaison par QALY nous convenait tout particulièrement (voir section 3.16). Nous avons donc opté pour une étude de type coût utilité.

Le modèle informatique que nous avons utilisé est celui ayant été conçu pour l'étude économique des infections à méningocoque de sérogroupe C que nous avons modifié sur plusieurs égards afin de l'adapter aux infections méningococciques sérogroupes A, Y et W-135 en plus du C (De Wals P *et al.*, 2004b).

3.2 Données fondamentales

Nous avons procédé à une analyse économique d'abord en fonction d'une perspective sociale. Nous avons ainsi considéré à la fois les coûts pour le système de santé et les coûts sociétaux. Les coûts pour le système de santé consistent en l'achat du vaccin, son administration et les effets secondaires étant associés à son injection en plus des coûts des infections invasives à méningocoque, de la prophylaxie des contacts ayant été exposé au patient infecté et le coût des séquelles et conséquences fonctionnelles suivant une infection. Les coûts sociétaux consistent pour leur part en la diminution de productivité chez les patients suite à une infection invasive par le méningocoque et donc de revenus subséquemment générés.

Nous avons de plus considéré la perspective du système de santé, celle-ci différant de la perspective sociale par le fait que tous les coûts pour le système de santé sont considérés mais pas les coûts sociétaux associés à la perte de productivité des patients suite à leur infection.

Le modèle constituant la simulation a été conçu de manière à suivre l'évolution d'une cohorte de 100 000 naissances hypothétiques. Nous avons utilisé le logiciel Excel de Microsoft pour son élaboration (Excel 2000).

Tous les coûts et bénéfices de l'étude sont exprimés en dollars canadiens (\$ CAN) de l'année 2004. Les valeurs provenant d'autres études sont indexées en \$ CAN 2004 si elles sont exprimées en \$ CAN 2002 ou plus anciens (Statistiques Canada, 2004).

Nous avons considéré une actualisation de 0%, 3% et 5% pour toutes les mesures de coûts et de bénéfices afin de prendre ces situations en considération. L'actualisation consiste à déterminer la valeur d'aujourd'hui de flux qui se produiront dans le futur : c'est l'inverse de la capitalisation. Elle permet de comparer des sommes versées ou reçues à des dates différentes.

Nous avons d'abord utilisé un taux de 0% d'actualisation car cela nous permet d'avoir une valeur de base pour les frais encourus ou épargnés. Nous avons aussi considéré un taux de 3% étant donné que ce taux d'actualisation est celui généralement utilisé pour les analyses économiques. Finalement, nous avons évalué un taux de 5% pour évaluer les diverses stratégies vaccinales advenant le cas où ce serait ce scénario pessimiste qui surviendrait.

3.3 Population cible

Nous utilisons dans notre simulation informatique une cohorte fictive de 100 000 naissances au Canada. Cette population est alors suivie de la naissance jusqu'à l'âge de 106 ans alors que tous les individus de notre cohorte sont décédés.

L'espérance de vie moyenne de chacun des individus de la cohorte est de 79,65 ans selon les données de 2001 (Statistiques Canada, 2001). La répartition des décès pour chaque année de vie est tirée de données ayant été établies en 1998 que nous avons modifiées proportionnellement en fonction de l'espérance de vie de 2001 que nous avons utilisée (Statistiques Canada, 1997; De Wals P *et al.*, 2004b).

Une notion importante dans les analyses économiques est celle des QALY, ou années de vie ajustées pour la qualité. Il s'agit d'une mesure prenant en compte la quantité et la qualité de vie générée par des interventions de santé. C'est le produit arithmétique de l'espérance de vie avec une mesure de la qualité des années qui restent à vivre, variant de 0 à 1 (0% à 100% de qualité de vie). Quand on combine cette mesure avec le coût des interventions (dans notre modèle, la vaccination), nous pouvons obtenir des ratios coût-utilité, ces ratios indiquant les coûts additionnels nécessaires à générer une année de vie dans un état de santé parfait (What are health utilities?, 1997).

L'espérance de QALY de chacun des individus de notre cohorte est de 65,91. Nous avons ajusté les données disponibles de 1998 proportionnellement à l'espérance de vie de 2001 (De Wals P *et al.*, 2004b).

Les revenus générés par un individu de notre cohorte pour la durée de sa vie est de 1 448 710\$ CAN. Ce montant est tiré des données disponibles de 1998 que nous avons ajusté selon l'indexation pour les avoir en \$ CAN de 2004 (De Wals *et al.*, 2004b ; Statistiques Canada, 2004)

3.4 Stratégies vaccinales à l'étude

TABLEAU 2 : Stratégies vaccinales à l'étude.

Âge de vaccination	Nombre de doses
12 mois	1
2, 4, 12 mois	3
2 ans	1
5 ans	1
11 ans	1
14 ans	1
19 ans	1

Sept stratégies de vaccination ont été comparées en regard de leurs coûts et des bénéfices associés à leur usage respectif.

Aucune stratégie n'adresse une vaccination exclusivement avant l'âge de 1 an parce qu'à cet âge, la vaccination avec le vaccin conjugué n'est pas efficace et ne confère pas une protection contre une infection excédant une période d'un an (Trotter CL *et al.*, 2004).

La première stratégie consiste en une dose à l'âge de 12 mois. C'est l'âge minimal pour lequel l'usage d'une dose de vaccin monovalent C est homologué et c'est l'âge auquel sont habituellement donnés les vaccins dans toutes les provinces canadiennes (Guide canadien sur l'immunisation).

Ensuite, nous évaluons notre seule stratégie à doses multiples, soit trois doses à 2, 4 et 12 mois. Ce programme vaccinal est celui recommandé par le fabricant et le CCNI. C'est également l'âge auquel sont données les vaccinations de base chez l'enfant dans toutes les provinces canadiennes (Guide canadien sur l'immunisation).

Puis nous considérons l'usage d'une dose à 2 ans. C'est l'âge minimal auquel sera homologué le nouveau vaccin tétravalent au Canada et aux États-Unis (informations fournies par la compagnie).

L'usage d'une dose à 5 ans a été envisagé car c'est à cet âge que les carnets de vaccination sont vérifiés avant l'entrée scolaire dans toutes les provinces canadiennes.

L'usage d'une dose à 11 ans a été envisagé car c'est l'âge de vaccination idéal pour obtenir une protection durant l'adolescence. De plus, c'est à cet âge que se donnent dans certaines provinces les vaccins contre l'hépatite B et les rappels de vaccination contre le tétanos et la diphtérie.

L'usage d'une dose à 14 ans a été envisagé car c'est l'âge de vaccination maximal pouvant conférer une protection durant l'adolescence.

Finalement, nous considérons une vaccination chez les jeunes adultes avec une dose à 19 ans d'âge car c'est l'âge d'entrée à l'université et l'âge auquel on préconise une vaccination aux États-Unis.

Chacune de ces stratégies est comparée avec toutes les autres et est de plus comparée à un scénario où aucune vaccination n'est instaurée et dans lequel la seule

mesure prophylactique ayant cours est celle des contacts directs d'une infection à méningocoque

Les sept stratégies vaccinales sont évaluées à la fois lors de l'usage du vaccin méningococcique conjugué monovalent C et lors de l'usage du vaccin méningococcique conjugué tétravalent. Les deux vaccins sont ainsi comparés entre eux.

3.5 Incidence de la maladie méningococcique

TABLEAU 3 : Distribution des sérogroupes de méningocoque, Canada 1995-2001 (Squires SG *et al.*, 2004; Santé Canada, communication écrite).

Année	Sér. A	Sér. C	Sér. Y	Sér. W-135	Total
1995	3	101	24	8	136
1996	0	92	22	2	116
1997	1	69	32	9	111
1998	1	36	17	6	60
1999	0	63	18	11	92
2000	0	106	25	8	139
2001	0	182	30	9	221
Total	5	649	168	53	875

Nous avons évalué une situation endémique pour les infections invasives à méningocoque de sérogruppe C. Pour les infections invasives à méningocoque de sérogroupes A, Y et W-135, nous avons également évalué une situation endémique.

Nous avons calculé les taux d'incidence d'infection invasive à méningocoque de tous les sérogroupes étudiés de la naissance à l'âge du décès. Les valeurs que nous avons utilisées sont dérivées des observations canadiennes durant les périodes de 1995 à 1998 et de 1999 à 2001. Durant la période s'étchelonnant de 1995 à 1998, 298 cas d'infections à sérogroupes C et 125 cas d'infections à sérogroupes A (5 cas), Y (95 cas) et W-135 (25

cas) ont été reportés sur le territoire canadien. Durant la période couvrant les années de 1999 à 2001, 351 cas d'infections à sérogroupe C et 101 cas d'infections à sérogroupes A (0 cas), Y (73 cas) et W-135 (28 cas) ont été reportés sur le territoire canadien. Parmi les 875 cas d'infection invasive à méningocoque possibles à prévenir par le vaccin conjugué tétravalent contre le méningocoque, 649 cas ou 74% sont dus au sérogroupe C et 226 cas ou 26% sont dus aux autres sérogroupes, soit respectivement 5 cas ou 0,6% de sérogroupe A, 168 cas ou 19% de sérogroupe Y et 53 cas ou 6% de sérogroupe W-135 (Squires SG *et al.*, 2004; Santé Canada, communication écrite).

Dans le cas du méningocoque de sérogroupe C, il a ses plus hauts niveaux d'incidence chez les jeunes enfants de moins d'un an. Un second pic d'incidence non négligeable se retrouve chez les adolescents et les jeunes adultes. L'âge médian auquel survient ce sérogroupe est de 14 ans (Erickson L *et al.*, 1998b, Comité consultatif national de l'immunisation). Pour le méningocoque des sérogroupes A, Y et W-135 confondus, les plus hauts niveaux d'incidence surviennent chez les enfants de 0 à 2 ans. Il y a également un second pic d'incidence chez les adolescents et les jeunes adultes. L'âge médian d'infection est de 18 ans pour le sérogroupe A, de 19 ans pour le sérogroupe W-135 et plus tardivement à 25 ans pour le sérogroupe Y (Santé Canada, communication écrite; Comité consultatif national de l'immunisation).

Figure 1: Taux d'incidence des maladies méningococciques selon l'âge

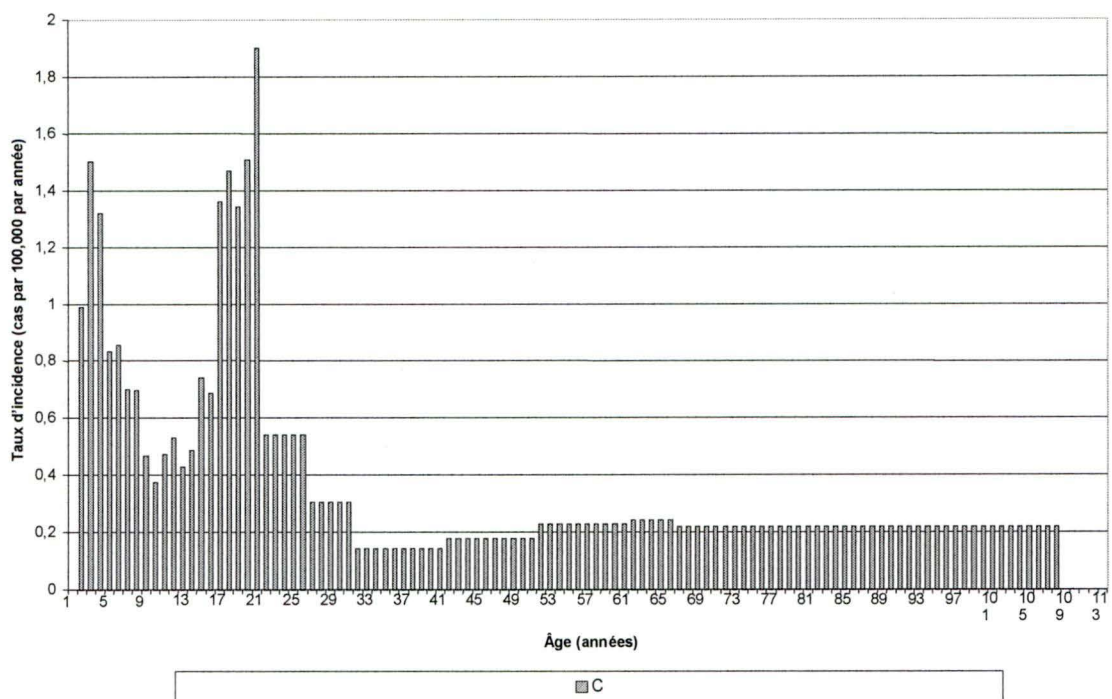
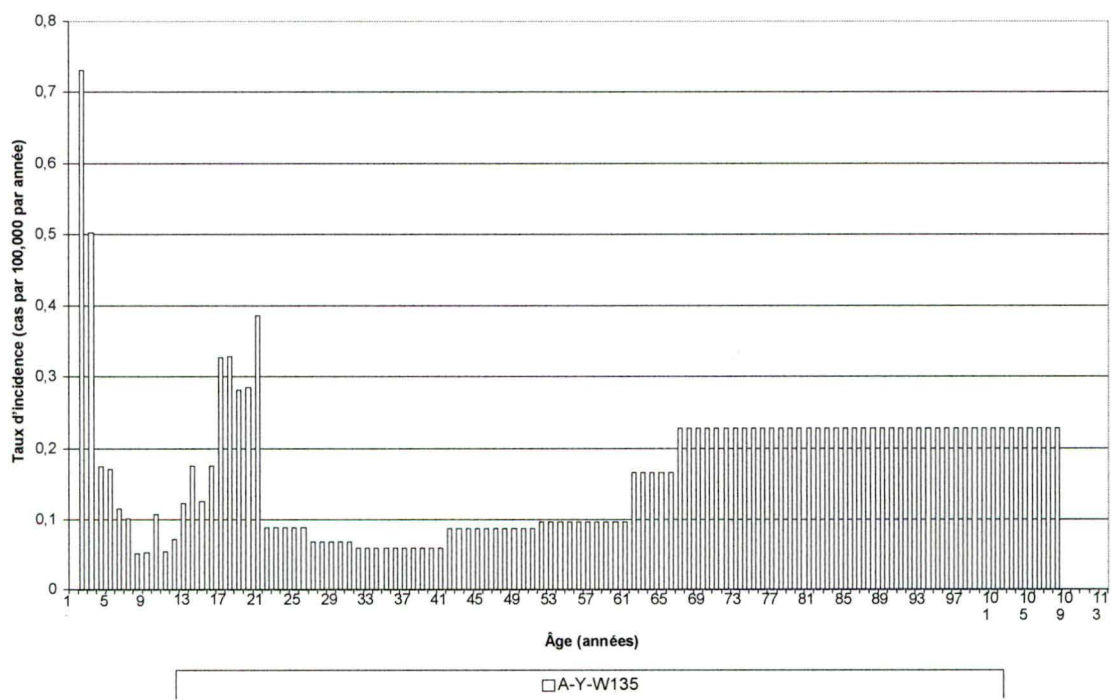


Figure 2: Taux d'incidence des maladies méningococciques selon l'âge



3.6 Facteur de correction de l'incidence

Nous avons multiplié l'incidence brute que nous avons obtenue par un facteur multiplicatif. Celui-ci tient en compte les cas qui, pour une raison ou une autre, n'ont pas été comptabilisés dans les tables d'où nous avons tiré nos données d'incidence. Ce facteur de correction de l'incidence est composé de trois éléments : les cas non diagnostiqués, les méningites à méningocoque dont le sérogroupage n'a pas été réalisé ou chez qui l'âge est inconnu et les cas non notifiés. Ce facteur a été calculé indépendamment pour les infections invasives à méningocoque de séro groupe C et pour celles d'un autre des trois autres séro groupe dont la prévention est évaluée : A, Y, W-135.

Les cas non diagnostiqués consistent en tous les cas d'infection invasive à méningocoque chez lesquels un diagnostic n'a pas pu être posé. Il s'agit surtout des cas chez qui un PCR n'a pas pu être fait lors de la compilation de l'incidence des infections soit par sa non disponibilité ou pour toute autre cause. En effet, la culture bactérienne seule peut donner des faux négatifs que le PCR aurait pu diagnostiquer. L'ampleur de ce non report est approximativement de 10% car en 2001-2002, sur un total de 94 cas reportés au INSPQ, 9 ont été diagnostiqués par PCR seulement (INSPQ, communications personnelles). Nous avons utilisé cette même valeur pour les infections à séro groupe C et pour celles de séro groupe A, Y, W135. Il s'agit aussi des patients qui se sont présentés d'urgence à l'hôpital pour une fièvre ou d'autres symptômes, qui ont reçu des antibiotiques et qui sont repartis à leur domicile sans qu'un diagnostic ne puisse être posé. Nous avons considéré ces cas comme négligeables en nombre.

Le sérogroupage n'a pas été réalisé dans un certain nombre d'infections invasives à méningocoque. De 1995 à 1998, ce fut le cas pour 31% de ces infections (Santé Canada, communication écrite), de 1999 à 2001, ce fut le cas pour 13,4% de ces infections (Squires SG *et al.*, 2004). Nous avons ajouté ces pourcentages au nombre de cas pour chaque groupe d'années, soit 1995-1998 et 1999-2001, proportionnellement à la répartition de chaque séro groupe par rapport à tous les séro groupes confondus. Nous avons procédé ainsi à la fois pour le séro groupe C et pour les autres séro groupes. De plus,

nous avons considéré les infections de sérogroupe connu mais d'âge inconnu et les avons distribuées proportionnellement selon la population de chacun des groupes d'âge de notre modèle. Pour les années 1999 à 2000, il n'y avait aucune infection invasive à méningocoque des sérogroupe nous intéressant dont l'âge était inconnu (Squires SG *et al.*, 2004). Par contre, pour les années 1995 à 1998, 3,4% des infections à sérogroupe C et 5,2% des infections de sérogroupe A, Y ou W-135 étaient d'âge inconnu (Santé Canada, communication écrite). Nous avons donc dû distribuer ces cas parmi tous les groupes d'âge de notre modèle.

Aussi, bien que les infections invasives à méningocoque soient des maladies à déclaration obligatoire, un certain nombre d'entre-elles ne sont pas notifiées donc ne sont pas comptabilisées dans le nombre total d'infections annuelles. La littérature nous permet de constater que ce facteur compte pour 5,5% des cas (Rivest P *et al.*, 1999). Nous avons utilisé cette même valeur à la fois pour le sérogroupe C et pour les autres sérogroupe étudiés.

Lorsque nous combinons tous ces facteurs ensemble, nous obtenons notre facteur de correction de l'incidence qui majorera celle-ci. Nous avons pour ce faire multiplié ensemble les différents éléments et ainsi obtenu des facteurs de correction de 1,427 pour les infections méningococciques invasive de sérogroupe C et de 1,457 pour celles de sérogroupe A, Y ou W-135. Ce facteur de correction sera ensuite multiplié à nos valeurs de base d'incidence pour obtenir une valeur d'incidence corrigée plus proche de la réalité.

3.7 Mortalités et séquelles associées à la maladie méningococcique

TABLEAU 4 : Mortalités et séquelles selon le séro groupe, Canada 1990-1994 (Erickson L *et al*, 1998a), 1999-2001 (Squires SG *et al*, 2001) et 2001 (Direction de la protection de la santé publique, 2002) et Etats-Unis 1992-1996 (Rosenstein NE *et al*, 1999).

Sérogroupe	Mortalité	Séquelles
Tous	7,5%	10%
A	5%	3%
B	6%	
C	14,5%	15%
W-135	5%	
Y	10%	

Le taux de mortalité que nous avons utilisé chez les patients ayant été atteints par une infection méningococcique invasive de séro groupe C est de 14,5%. Cette valeur est tirée des taux observés de 1990 à 1994 et de 2001 au Québec (Erickson L *et al*, 1998a; Direction de la protection de la santé publique, 2002) en combinaison avec les taux observés de 1992 à 1996 aux Etats-Unis (Rosenstein NE *et al*, 1999).

Le taux de séquelles et de conséquences fonctionnelles que nous avons utilisé chez les patients ayant été atteints par une infection méningococcique invasive de séro groupe C est de 15%. Elle est définie selon une étude de population au Québec en 1990-1994 (Erickson L *et al*, 1998a).

Le taux de mortalité que nous avons utilisé chez les patients ayant été atteints par une infection méningococcique invasive de séro groupe A, Y ou W-135 est de 9%. Cette valeur est tirée de données canadiennes observées de 1999 à 2001. Elle est composée des valeurs de mortalité individuelles pour chacun de ces séro groupes, à savoir de 5% pour les séro groupes A et W-135 et de 10% pour le séro groupe Y (Squires SG *et al*, 2001). Ces taux de mortalité sont combinés proportionnellement au nombre de cas de chaque

sérogroupe et nous obtenons un taux de mortalité s'élevant à 9% (Santé Canada, communication écrite).

Pour le taux de séquelles et de conséquences fonctionnelles chez les patients ayant été atteints par une infection méningococcique invasive de sérogroupe A, Y ou W-135, nous avons également utilisé un taux de 9%. En effet, puisque aucune donnée n'est disponible à ce sujet dans la littérature scientifique nous avons utilisé le même ratio de séquelles vs mortalité que pour le sérogroupe C, celui-ci étant approximativement de 1 (15% / 14,5% = 1,03).

3.8 Impact de la maladie chez les survivants avec séquelles

Une infection invasive méningococcique est associée à une réduction de productivité de 20% chez le patient. Cela est défini par une diminution de 20% de sa capacité de générer des revenus suite à son infection (Erickson L *et al.*, 1998b).

Une infection invasive à méningocoque est aussi associée à une diminution de 28,2% de qualité de vie, exprimée dans cette étude comme une diminution de 28,2% de ses QALY (Erickson L *et al.*, 1998b).

3.9 Coûts d'une infection

Les coûts moyens d'une infection invasive à méningocoque pour le système de santé canadien sont des estimés provenant d'une étude préalable. Ils incluent trois éléments : des mesures prophylactiques pour les personnes ayant en contact direct avec le patient infecté coûtant 1 040\$ CAN, les soins hospitaliers que cette personne aura subi coûtant 11 712\$ CAN et les soins ambulatoires subséquents soit pour l'infection aiguë ou pour les séquelles secondaires à cette infection coûtant 14 077\$ CAN. Le total des coûts d'une infection est donc de 26 829\$ CAN (De Wals P *et al.*, 2002b).

3.10 Coût des vaccins monovalent et tétravalent conjugués

Au Canada, le prix d'achat du vaccin méningococcique conjugué monovalent C a varié considérablement. Par exemple, lors de la campagne de masse de 2001, il a été de 50\$ CAN par dose (Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec). Lors de la signature d'un nouveau contrat pour l'acquisition du vaccin pour le programme d'immunisation de routine au Québec, un prix d'environ 23\$ CAN a été négocié (Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec). Pour le modèle présent, un prix de 30\$ CAN 2004 par dose a été utilisé.

Pour ce qui est du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent, nous sommes contraints d'utiliser un montant empirique puisque ce prix n'a pas encore été annoncé. Le prix probable devrait varier entre 50 et 100\$ CAN par dose selon nous, possiblement 70\$ CAN comme le Prevnar (Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec). Lors de l'élaboration de notre modèle, nous avons utilisé un prix hypothétique de 50\$ CAN 2004 par dose de vaccin.

La proportion de perte en vaccins dans un programme de vaccination de routine est estimée de l'expérience québécoise (Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec).

3.11 Coûts d'administration vaccinale

TABLEAU 5 : Coûts d'administration vaccinale, \$ CAN 2004.

Stratégie vaccinale	Coût
1 dose 12 mois	5\$
3 doses 2, 4, 12 mois	3 x 5\$
1 dose 2 ans	19,65\$
1 dose 5 ans	5\$
1 dose 11 ans	8,36\$
1 dose 14 ans	5\$
1 dose 19 ans	8,36\$

Les coûts d'administration d'un vaccin conjugué contre le méningocoque diffèrent considérablement selon l'âge d'administration. Les âges de 2, 4 et 12 mois ainsi que 5 ans et 14 ans sont compris dans le protocole vaccinal de routine chez les enfants au Québec. Les coûts d'administration à ces âges proviennent d'estimés et s'élèvent dans une telle situation à 5\$ (De Wals P *et al.*, 2003). Concernant l'âge de 11 ans, les coûts d'injection du vaccin sont tirés d'une étude sur l'administration du vaccin contre l'hépatite B au Québec. Ils s'élèvent dans ce cas à 8,36\$ (Guay M *et al.*, 1999; Guay M *et al.*, 2003; Comité sur les coûts de la vaccination en CLSC, 2003). Le même montant est utilisé pour une vaccination à 19 ans (Boulianne N, communication personnelle). À l'âge de 2 ans, aucun vaccin n'est donné de façon routinière dans le protocole vaccinal québécois, le prix en donc considérablement plus élevé : 19,65\$ (De Wals P *et al.*, 2003).

Les coûts d'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque sont les mêmes qu'il s'agisse du vaccin monovalent C ou du tétravalent et ce, quel qu'en soit l'âge d'administration.

3.12 Effets secondaires de la vaccination

La fréquence des réactions adverses suite à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué monovalent C est basée sur la surveillance en Angleterre et représente moins de 1% des vaccinations (Miller E *et al.*, 2002). De ce moins de 1% d'effets secondaires, les principaux effets secondaires notés suite à l'administration d'un vaccin conjugué sont une réaction vaccinale localisée (50% des vaccinés), des nourrissons irritables (80% des vaccinés), une céphalée (10% des vaccinés) ou une fièvre de plus de 38 degrés lorsque plus d'un vaccin est administré lors de la visite (9% des vaccinés) (Informations fournies par la compagnie). Nous avons utilisé la même fréquence pour le vaccin méningococcique conjugué tétravalent.

Les coûts imputables au système de santé suite aux effets secondaires vaccinaux ont été estimées par des experts, assumant 2 consultations médicales (30\$ CAN chacune) pour chacune personne touchée et une admission hospitalière (3000\$ CAN) dans 10% des cas (De Wals *et al.*, 2003). Le coût unitaire des réactions adverses vaccinales que nous avons utilisé pour la vaccination est 3\$ ($60\$ \times 1\% + 3000\$ \times 0,1\%$).

3.13 Couverture vaccinale selon la stratégie vaccinale utilisée

TABLEAU 6 : Couverture vaccinale.

Stratégie vaccinale	Couverture vaccinale
1 dose 12 mois	90%
3 doses 2, 4, 12 mois	90%
1 dose 2 ans	90%
1 dose 5 ans	90%
1 dose 11 ans	90%
1 dose 14 ans	90%
1 dose 19 ans	25%

La couverture vaccinale de la population cible est estimée à 90% dans tous les programmes d'immunisation infantiles, soit 3 doses à 2, 4 et 12 mois, 1 dose à 1, 2, 5, 11 ou 14 ans (Direction générale de la santé publique, 2000) et de 25% dans les programmes d'immunisation à 19 ans dans le cas des vaccins méningococciques conjugués monovalent C et tétravalent. Ce 25% de couverture vaccinale dépend de 2 hypothèses, à savoir que 50% des jeunes de 19 ans vont à l'école au niveau universitaire ou collégiale et que 50% d'entre eux accepteront la vaccination offerte (opinion des auteurs).

3.14 Efficacité vaccinale

L'efficacité initiale du vaccin méningococcique conjugué monovalent C après trois doses durant l'enfance a été estimée à 90% suite à des observations épidémiologiques faites en Angleterre (Miller E *et al.*, 2002; Bose A *et al.*, 2003). Par contre, une étude plus récente a démontré que cette efficacité vaccinale se chiffre davantage à 96% chez les enfants de plus d'un an après une première dose de vaccin ou un rappel suite à des données épidémiologiques recueillies en Angleterre et au Québec (Trotter CL *et al.*, 2004; De Wals *et al.*, 2004b; Ramsey *et al.*, 2003). Nous avons donc utilisé cette valeur de 96% dans notre modèle.

Nous avons utilisé les mêmes valeurs pour le vaccin méningococcique conjugué tétravalent, soit une efficacité présumée initiale de 96%, que pour le vaccin méningococcique conjugué monovalent C.

3.15 Diminution annuelle de l'immunité vaccinale

TABEAU 7 : Diminution annuelle de l'immunité vaccinale.

Stratégie vaccinale	Diminution annuelle d'immunité
1 dose 12 mois	16,5%
3 doses 2, 4, 12 mois	8,3%
1 dose 2 ans	4,8%
1 dose 5 ans	3%
1 dose 11 ans	3%
1 dose 14 ans	3%
1 dose 19 ans	3%

Peu importe le type de vaccin utilisé, le nombre de doses et l'âge à la vaccination, l'immunité commence à diminuer un mois après la dernière dose (Chippaux *et al.*, 2004; Richmond *et al.*, 2001; Richmond *et al.*, 2000; Richmond *et al.*, 1999). Une diminution de la protection prodiguée par la vaccination par les vaccins conjugués contre le méningocoque a été prédite par un groupe d'experts suite à un processus de Delphi (Delbeck AL *et al.*, 1975) et a été estimée à 1%. Cependant, suite aux données provenant d'un article récent, nous avons plutôt établi la diminution d'efficacité vaccinale comme suivant un modèle linéaire logarithmique négatif, celle-ci amenant la conversion d'une fraction constante d'individus de l'état de protégés à celui de susceptibles chaque année (Trotter CL *et al.*, 2004). En effet, l'étude de Trotter CL a évalué la diminution d'immunité contre le méningocoque de sérogroupe C quatre (4) ans suivant une vaccination avec le vaccin monovalent conjugué contre ce même sérogroupe. Il s'agit de l'étude de la plus grande envergure s'étant attaqué à la diminution d'immunité spécifiquement pour ce vaccin. Nous avons utilisé les résultats qu'elle a obtenu pour chacun des groupes d'âge de vaccination étudiés (2-4 mois, 5-11 mois, 1-2 ans, 3-4 ans, 5-6 ans, 7-10 ans, 11-16 ans, 17-18 ans) et avons établi la courbe correspondant le mieux avec chacune des valeurs obtenues. Puis, de cette courbe, nous avons utilisé les points

correspondant aux différents âges de vaccination des programmes vaccinaux que nous étudions avec notre modèle.

Suite à ces considérations, nous avons élaboré la formule de diminution annuelle d'immunité suivante :

$$Y = 0,03 + \exp (-2 * X)$$

Y = Diminution annuelle de l'immunité

X = Âge de vaccination

Selon l'opinion d'experts, la diminution de protection annuelle conférée par trois doses de vaccin méningococcique conjugué monovalent C en enfance est la moitié de celle de une ou deux doses. La formule de diminution d'immunité dans le cas de trois doses de vaccin devient donc :

$$Y = (0,03 + \exp (-2 * X)) / 2$$

Y = Diminution annuelle de l'immunité

X = Âge de vaccination

Nous avons utilisé les mêmes valeurs que ce soit pour le vaccin méningococcique conjugué tétravalent ou pour le vaccin méningococcique conjugué monovalent C, à savoir la formule ci haut mentionnée.

3.16 Grades de Laupacis

Nous avons tenté d'évaluer objectivement l'intérêt que la vaccination avec le vaccin conjugué tétravalent contre les méningocoques de sérogroupe A, C, Y et W-135 présente en comparaison avec la vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C. Pour ce faire, nous avons utilisé les grades de Laupacis, destinés à évaluer la désirabilité sociale des nouvelles technologies, tirés de l'article de Andreas Laupacis *et al.* publié en 1992. Selon cet article, il y a 5 grades de recommandations pour l'adoption et l'utilisation appropriée de nouvelles technologies. Les technologies de grade A constituent les

nouvelles technologies idéales : elles sont au moins aussi efficaces que celles déjà en place et sont moins coûteuses. C'est le type de technologies qui devrait être mise en place sans hésitation après une validation suffisante. Les technologies de grade B sont plus efficaces que celles déjà en place et coûtent moins de 20 000\$ CAN 1992 par QALY gagnée. Ceci constitue une forte évidence en faveur de l'adoption de ces technologies. Les technologies de grade C sont plus efficaces que celles déjà en place et coûtent entre 20 000\$ CAN 1992 et 100 000\$ CAN 1992 par QALY gagnée. Ceci constitue une évidence modérée en faveur de l'adoption de telles technologies. Les technologies de grade D sont beaucoup moins intéressantes, coûtant plus de 100 000\$ CAN 1992 par QALY gagnée. Il y a donc seulement une faible évidence en faveur de leur adoption. Les technologies de grade E sont tout au plus aussi efficaces que celles déjà en place mais sont plus coûteuses. Il est donc évident que ces technologies ne doivent pas remplacer celles déjà en place (Laupacis A *et al.*, 1992).

Les montants associés aux grades de Laupacis sont en \$ CAN 1992, ce qui ne correspond pas avec les valeurs utilisées dans notre étude. En les indexant en \$ CAN 2004, les grades B, C et D de Laupacis changent considérablement. Les technologies de grade B sont plus efficaces que celles déjà en place et coûtent moins de 25 000\$ CAN 2004 par QALY gagnée. Les technologies de grade C sont plus efficaces que celles déjà en place et coûtent entre 25 000\$ CAN 2004 et 124 000\$ CAN 2004 par QALY gagnée. Les technologies de grade D sont beaucoup moins intéressantes, coûtant plus de 124 000\$ CAN 2004 par QALY gagnée. Les évidences pour leur adoption demeurent toutefois les mêmes pour chaque grade.

3.17 Éléments éthiques

Ce projet n'a pas été approuvé par un comité d'éthique. Tous les résultats obtenus proviennent d'une expérimentation n'ayant impliqué aucun sujet humain car cette étude exploite exclusivement des données déjà publiées ou disponibles dans des banques de données déjà existantes.

3.18 Conflit d'intérêt potentiel

Le fait que cette étude soit partiellement financée par Aventis-Pasteur Canada peut soulever des questions quant à un potentiel conflit d'intérêt. Voici quelques éléments pour démontrer que ce ne fut aucunement le cas. Cette étude a été initiée et le protocole a été rédigé par Dr Philippe De Wals, le chercheur principal. L'étude a été soumise à la compagnie Aventis-Pasteur Canada seulement suite à cette rédaction. L'acceptation du financement a été acceptée par le chercheur principal seulement suite à la garantie de complète propriété intellectuelle du travail de recherche et de publication ou non par l'auteur. La seule contrainte incombant à l'auteur est d'informer la compagnie de ce qui sera publié avant que ce ne soit fait. Le contrat de financement a été revu par la direction du centre de recherche de l'Université de Sherbrooke qui a donné son approbation.

4. RÉSULTATS

4.1 Fardeau de la maladie

TABLEAU 8 : Fardeau de la maladie méningococcique dans un scénario sans vaccination (modèle de base, pas d'actualisation, \$ CAN 2004 quand applicable).

	Sérogroupe C	Sérogr. A, C, Y, W-135	Total
Cas d'infections	32,26	11,49	43,75
Décès	4,68	1,03	5,71
Séquelles	4,84	1,03	5,87
Années de vie perdues	281	51	332
QALY perdues	301	54	355
Coût du traitement	866 000\$	308 000\$	1 174 000\$
Perte de productivité	6 177 000\$	1 115 000\$	7 292 000\$

4.1.1 Nombre de cas

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le nombre de cas d'infections à méningocoque dues au sérogroupe C s'élève à 32,26 cas pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le nombre d'infections à méningocoque dues aux sérogroupe A, Y et W-135 combinés s'élève pour sa part à 11,49 cas pour la même cohorte. Le nombre total de cas d'infections à méningocoque dues à des sérogroupe pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 43,75 cas.

4.1.2 Décès

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le nombre de décès dus à une infection à méningocoque de sérogroupe C s'élève à 4,68 décès pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le nombre de décès dus à une infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 1,03 décès pour la même cohorte. Le nombre total de décès dus à une infection à méningocoque dues à des sérogroupe pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 5,71 décès.

4.1.3 Séquelles

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le nombre de survivants présentant des séquelles suite à une infection à méningocoque de sérogroupe C s'élève à 4,84 individus pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le nombre de survivants présentant des séquelles suite à une infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 1,03 individus pour la même cohorte. Le nombre total de survivants présentant des séquelles suite à une infection à méningocoque dues à des sérogroupe pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 5,87 individus.

4.1.4 Années de vie perdues

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le nombre d'années de vie perdues suite à une infection à méningocoque de sérogroupe C s'élève à 281 années pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le nombre d'années de vie perdues suite à une infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 51 années pour la même cohorte. Le nombre total d'années de vie perdues suite à une infection à méningocoque dues à des sérogroupe

pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 332 années.

4.1.5 QALY perdues

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le nombre d'années de vie ajustées pour la qualité perdues suite à une infection à méningocoque de sérogroupe C s'élève à 301 années pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le nombre d'années de vie ajusté pour la qualité de vie perdue suite à une infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 54 années pour la même cohorte. Le nombre total d'années de vie ajustées pour la qualité perdues suite à une infection à méningocoque dues à des sérogroupe pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 355 années.

4.1.6 Coûts de la maladie

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, le coût du traitement des infections à méningocoque de sérogroupe C s'élève à 866,000\$ CAN 2004 pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Le coût du traitement des infections à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 308,000\$ CAN 2004 pour la même cohorte. Le coût du traitement des infections à méningocoque dues à des sérogroupe pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 1,174,000\$ CAN 2004.

4.1.7 Pertes de productivité

Selon notre modèle informatique et sans vaccination, les coûts associés à la perte de productivité des survivants suite à une infection à méningocoque de sérogroupe C

s'élève à 6,177,000\$ CAN 2004 pour une cohorte de 100,000 habitants suivis pour une période de 106 ans. Les coûts associés à la perte de productivité des survivants suite à une infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 combinés s'élève pour sa part à 1,115,000\$ CAN 2004 pour la même cohorte. Les coûts associés à la perte de productivité des survivants suite à une infection à méningocoque dues à des sérogroupes pouvant être prévenus par la vaccination pour une cohorte de 100,000 habitants suivis 106 ans est donc de 7,292,000\$ CAN 2004.

4.2 Coût des stratégies vaccinales

Nous avons évalué les coûts associés à la vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C et avec le vaccin méningococcique tétravalent selon nos sept protocoles vaccinaux théoriques en considérant une actualisation de 3%.

4.2.1 Une dose à 12 mois

TABLEAU 9 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 12 mois (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	2 734 000\$	434 000\$	2 600\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	4 557 000\$	434 000\$	2 600\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 12 mois sont de 3,171,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 2,734,000\$ CAN 2004, soit 86% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 434,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,600\$ CAN 2004, soit seulement 0,08% du coût total.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 12 mois sont de 4,993,000\$ CAN 2004, soit 57% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 4,557,000\$ CAN 2004, soit 91% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 434,000\$ CAN 2004, soit 9% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,600\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total.

4.2.2 Trois doses à 2, 4 et 12 mois

TABLEAU 10 : Distribution des coûts de vaccination, 3 doses de vaccin à 2, 4 et 12 mois (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	8 478 000\$	1 346 000\$	8 100\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	14 129 000\$	1 346 000\$	8 100\$

Les coûts associés à une vaccination avec trois doses de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 2, 4 et 12 mois sont de 9,831,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 8,478,000\$ CAN 2004, soit 86% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 1,346,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 8,100\$ CAN 2004, soit seulement 0,08% du coût total. Les coûts d'achat du vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont ici les plus élevés parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts des effets secondaires au vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont également ici les plus élevés parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts totaux de vaccination avec le vaccin méningococcique

conjugué monovalent C sont donc ici les plus élevés parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

Les coûts associés à une vaccination avec trois doses de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 2, 4 et 12 mois sont de 15,483,000\$ CAN 2004, soit 57% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 14,129,000\$ CAN 2004, soit 91% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 1,346,000\$ CAN 2004, soit 9% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 8,100\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total. Les coûts d'achat du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 sont ici les plus élevés parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts totaux de vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 sont donc ici les plus élevés parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

4.2.3 Une dose à 2 ans

TABLEAU 11 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 2 ans (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	2 653 000\$	1 655 000\$	2 500\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	4 422 000\$	1 655 000\$	2 500\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 2 ans sont de 4,311,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 2,653,000\$ CAN 2004, soit 62% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 1,655,000\$ CAN 2004, soit 38% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,500\$ CAN 2004, soit

seulement 0,06% du coût total. Les coûts d'administration du vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont ici les plus élevés après le programme de 3 doses à 2, 4 et 12 mois parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 2 ans sont de 6,080,000\$ CAN 2004, soit 41% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 4,422,000\$ CAN 2004, soit 73% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 1,655,000\$ CAN 2004, soit 27% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,500\$ CAN 2004, soit seulement 0,04% du coût total. Les coûts d'administration du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y et W-135 sont ici les plus élevés après le programme de 3 doses à 2, 4 et 12 mois parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

4.2.4 Une dose à 5 ans

TABLEAU 12 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 5 ans (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	2 426 000\$	385 000\$	2 300\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	4 044 000\$	385 000\$	2 300\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 5 ans sont de 2,814,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 2,426,000\$ CAN 2004, soit 86% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 385,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,300\$ CAN 2004, soit seulement 0,08% du coût total.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 5 ans sont de 4,431,000\$ CAN 2004, soit 57% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 4,044,000\$ CAN 2004, soit 91% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 385,000\$ CAN 2004, soit 9% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 2,300\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total.

4.2.5 Une dose à 11 ans

TABLEAU 13 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 11 ans (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	2 030 000\$	539 000\$	1 900\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	3 384 000\$	539 000\$	1 900\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 11 ans sont de 2,571,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 2,030,000\$ CAN 2004, soit 79% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 539,000\$ CAN 2004, soit 21% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 1,900\$ CAN 2004, soit seulement 0,07% du coût total.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 11 ans sont de 3,925,000\$ CAN 2004, soit 53% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 3,384,000\$ CAN 2004, soit 86%

du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 539,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 1,900\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total.

4.2.6 Une dose à 14 ans

TABLEAU 14 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 14 ans (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	1 857 000\$	295 000\$	1 800\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	3 094 000\$	295 000\$	1 800\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 14 ans sont de 2,154,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 1,857,000\$ CAN 2004, soit 86% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 295,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 1,800\$ CAN 2004, soit seulement 0,08% du coût total.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 14 ans sont de 3,391,000\$ CAN 2004, soit 57% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 3,094,000\$ CAN 2004, soit 91% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 295,000\$ CAN 2004, soit 9% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 1,800\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total.

4.2.7 Une dose à 19 ans

TABLEAU 15 : Distribution des coûts de vaccination, 1 dose de vaccin à 19 ans (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	Achat du vaccin	Administration vaccin	Tx effets secondaires
Monovalent C	444 000\$	118 000\$	400\$
Tétravalent A,C,Y,W-135	739 000\$	118 000\$	400\$

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué monovalent C administrée à l'âge de 19 ans sont de 562,000\$ CAN 2004. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 444,000\$ CAN 2004, soit 79% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 118,000\$ CAN 2004, soit 21% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 400\$ CAN 2004, soit seulement 0,07% du coût total. Les coûts d'achat du vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts d'administration du vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts des effets secondaires au vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont également ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts totaux de vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C sont donc ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

Les coûts associés à une vaccination avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 administrée à l'âge de 19 ans sont de 857,000\$ CAN 2004, soit 52% de plus qu'avec le vaccin conjugué monovalent C. L'achat du vaccin est la composante la plus coûteuse, s'élevant à 739,000\$ CAN 2004, soit 86% du coût total. La seconde composante la plus coûteuse est le coût d'administration du vaccin, s'élevant à 118,000\$ CAN 2004, soit 14% du coût total. Le coût des effets secondaires du vaccin est négligeable, s'élevant à 400\$ CAN 2004, soit seulement 0,05% du coût total.

Les coûts d'achat du vaccin méningococcique conjugué monovalent A, C, Y, W-135 sont ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts d'administration du vaccin méningococcique conjugué monovalent A, C, Y, W-135 sont ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts des effets secondaires au vaccin méningococcique conjugué monovalent A, C, Y, W-135 sont également ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés. Les coûts totaux de vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent A, C, Y, W-135 sont donc ici les plus bas parmi tous les protocoles vaccinaux que nous avons étudiés.

4.3 Efficacité du programme de vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C

TABLEAU 16 : Efficacité du programme, diminution en pourcentage du fardeau de maladie avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C en comparaison avec un scénario sans vaccination (modèle de base, pas d'actualisation).

	1dose 12mois	3doses 2,4,12m	1dose 2ans	1dose 5ans	1dose 11ans	1dose 14ans	1dose 19ans
Diminution de la maladie chez les vaccinés	12,1%	21,6%	27,4%	30,5%	29,6%	28,4%	17,2%
Couverture vaccinale	90%	90%	90%	90%	90%	90%	25%
Diminution de la maladie dans la population	10,9%	19,5%	24,7%	27,6%	26,9%	25,8%	4,3%

La vaccination avec une dose à 12 mois de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 12,1% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 10,9% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec trois doses à 2, 4 et 12 mois de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 21,6% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 19,5% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 2 ans de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 27,4% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 24,7% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 5 ans de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 30,5% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 27,6% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

La vaccination avec une dose à 11 ans de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 29,6% chez la population vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence la plus élevée après le programme d'une dose à 5 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de

26,9% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence la plus élevée après le programme d'une dose à 5 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

La vaccination avec une dose à 14 ans de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 28,4% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 25,8% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 19 ans de vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 17,2% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 25%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 4,3% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

4.4 Efficacité du programme de vaccination avec le vaccin conjugué tétravalent

TABLEAU 17 : Efficacité du programme, diminution en pourcentage du fardeau de maladie avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 en comparaison avec un scénario sans vaccination (modèle de base, pas d'actualisation).

	1dose 12mois	3doses 2,4,12m	1dose 2ans	1dose 5ans	1dose 11ans	1dose 14ans	1dose 19ans
Diminution de la maladie chez les vaccinés	14,9%	26,9%	33,2%	38,3%	38,0%	26,5%	23,4%
Couverture vaccinale	90%	90%	90%	90%	90%	90%	25%
Diminution de la maladie dans la population	13,5%	24,2%	30,0%	34,8%	34,6%	33,4%	6,0%

La vaccination avec une dose à 12 mois de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 14,9% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 13,5% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec trois doses à 2, 4 et 12 mois de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 26,9% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 24,2% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 2 ans de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 33,2% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 30,0% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 5 ans de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 38,3% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 34,8% chez la population générale, vaccinée et non

vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

La vaccination avec une dose à 11 ans de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 38,0% chez la population vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence la plus élevée après le programme d'une dose à 5 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 34,6% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence la plus élevée après le programme d'une dose à 5 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

La vaccination avec une dose à 14 ans de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 36,5% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 33,4% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

La vaccination avec une dose à 19 ans de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 23,4% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 25%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution de l'ordre de 6,0% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

4.5 Efficacité incrémentale entre le vaccin conjugué tétravalent et le vaccin conjugué monovalent C

TABLEAU 18 : Efficacité incrémentale du programme, diminution en pourcentage du fardeau de maladie avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 en comparaison avec un scénario avec une vaccination par le vaccin méningococcique conjugué monovalent C (modèle de base, pas d'actualisation).

	1dose 12mois	3doses 2,4,12m	1dose 2ans	1dose 5ans	1dose 11ans	1dose 14ans	1dose 19ans
Diminution de la maladie chez les vaccinés	2,7%	5,3%	5,8%	7,8%	8,4%	8,1%	6,4%
Diminution de la maladie dans la population	2,6%	4,7%	5,3%	7,2%	7,7%	7,6%	1,7%

L'efficacité incrémentale du vaccin tétravalent consiste en la diminution (en pourcentage) de maladie chez les vaccinés en addition à la protection conférée par le vaccin monovalent.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 12 mois est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 2,7% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence incrémentale la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 2,6% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

L'usage de trois doses de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 2, 4 et 12 mois est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 5,3% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y

et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 4,7% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 2 ans est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 5,8% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 5,3% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 5 ans est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 7,8% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 7,2% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 11 ans est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 8,4% chez la population vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence incrémentale la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 7,7% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence incrémentale la plus élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 14 ans est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 8,1% chez la population vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence incrémentale la plus élevée après le programme d'une dose à 11 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 90%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 7,6% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la seconde diminution d'incidence incrémentale la plus élevée après le programme d'une dose à 11 ans parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

L'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que de monovalent C à l'âge de 19 ans est associé à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 de l'ordre de 6,2% chez la population vaccinée. Considérant une couverture vaccinale de 25%, l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 subit une diminution incrémentale de l'ordre de 1,7% chez la population générale, vaccinée et non vaccinée. Il s'agit de la diminution d'incidence incrémentale la moins élevée parmi tous les programmes étudiés chez la population générale.

4.6 Analyses de sensibilité

TABLEAU 19A : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 12 mois, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	1	3	1
QALYs gagnées	7	22	6
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	1	2	1
QALYs gagnées	7	15	4
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	1	1	1
QALYs gagnées	7	9	6
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	1	1	1
QALYs gagnées	7	8	7

TABLEAU 19B : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV(3 dose 2, 4 et 12 mois, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	2	6	2
QALYs gagnées	14	41	10
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	2	4	1
QALYs gagnées	14	25	8
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	2	2	2
QALYs gagnées	14	17	11
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	2	2	
QALYs gagnées	14	15	13

TABLEAU 19C : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 2 ans, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	2	7	2
QALYs gagnées	14	42	10
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	2	5	1
QALYs gagnées	14	25	6
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	2	2	2
QALYs gagnées	14	17	11
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	2	2	2
QALYs gagnées	14	15	13

TABLEAU 19D : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 5 ans, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	3	9	2
QALYs gagnées	17	50	13
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	3	6	1
QALYs gagnées	17	26	7
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	17	20	13
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	17	18	16

TABLEAU 19E : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 11 ans, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	3	10	3
QALYs gagnées	18	53	13
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	3	6	2
QALYs gagnées	18	26	9
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	18	21	14
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	18	19	17

TABLEAU 19F : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 14 ans, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	3	10	2
QALYs gagnées	17	50	12
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	3	6	2
QALYs gagnées	17	24	10
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	17	20	13
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	3	3	3
QALYs gagnées	17	17	16

TABLEAU 19G : Efficacité incrémentale de 4-MCV vs C-MCV (1 dose 19 ans, pas d'actualisation)

	Modèle de base	Avantageux	Désavantageux
Incidence sérogroupes A, Y, W-135	X1	X3	X0,75
Cas prévenus	1	2	1
QALYs gagnées	3	9	2
Diminution annuelle d'immunité	X1	X0,33	X3
Cas prévenus	1	1	0
QALYs gagnées	3	5	1
Décès	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	1	1	1
QALYs gagnées	3	4	2
Séquelles	X1	X1,25	X0,75
Cas prévenus	1	1	1
QALYs gagnées	3	3	3

Nous avons évalué l'efficacité incrémentale du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 en comparaison avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C pour chacune des sept stratégies vaccinales par des analyses de sensibilité. Les critères que nous avons fait varier pour cette analyse sont les suivants : l'incidence de maladie méningococcique de sérogroupe A, Y et W-135, la diminution annuelle de l'immunité contre le méningocoque, le taux de décès secondaire à une infection méningococcique et finalement le taux de séquelles secondaires à une infection méningococcique. Ceux-ci ont été évalués à la fois avec des valeurs rendant la vaccination plus avantageuse par rapport à notre modèle et avec des valeurs rendant au contraire la vaccination moins avantageuse que notre modèle.

Les deux stratégies vaccinales attirant le plus notre attention sont celle consistant de une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent à l'âge de 12 mois et celle consistant en une dose de ce même vaccin à l'âge de 11 ans. Les éléments soutendant ce choix sont, dans le cas d'une dose à 12 mois, le fait que le vaccin méningococcique conjugué monovalent est présentement utilisé dans de nombreuses provinces canadiennes à cet âge et que son implantation en serait par conséquent simplifiée. Pour la stratégie d'une dose à 11 ans, il s'agit d'un âge où un grand pourcentage des infections méningococciques ne sont pas encore survenues donc la perte de bénéfices est minime, c'est le début de l'adolescence qui est l'un des âges les plus stratégiques pour la vaccination et finalement les parents sont les seuls décideurs de la vaccination ou non de leur enfant, ceci diminuant les refus.

Considérons d'abord l'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 à l'âge de 12 mois. Selon notre modèle, un cas d'infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135 et la perte de 7 QALY seraient prévenus par son instauration. Nous avons fait varier l'incidence des infections de sérogroupe A, Y et W-135. En multipliant celle-ci par 3, il est possible de prévenir 3 cas d'infection à méningocoque de sérogroupe A, Y ou W-135, donc 2 de plus que dans le modèle de base. Nous retrouvons la même variation pour le nombre de QALY prévenus avec 22 QALY, soit 15 de plus que dans le modèle de base. Nous retrouvons la situation inverse lorsque

nous multiplions l'incidence des infections de sérogroupes A, Y et W-135 par 0,75. Seulement un cas d'infection avec ces sérogroupes, comme dans le modèle de base, et 6 QALY, soit une de moins que dans le modèle de base, sont alors prévenues. Nous avons ensuite fait varier la diminution annuelle de l'immunité contre le méningocoque. En multipliant celle-ci par 0,33, il est possible de prévenir 2 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc un de plus que dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 15 QALY, soit 8 de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions la diminution annuelle de l'immunité contre le méningocoque par 3, seulement un cas d'infection avec ces sérogroupes est prévenu, comme dans le modèle de base. 4 QALY, soit 3 de moins que dans le modèle de base, sont aussi prévenues. Puis nous avons fait varier le taux de décès suite à une infection à méningocoque. En multipliant celle-ci par 1,25, il est possible de prévenir un cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc comme dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 9 QALY, soit 2 de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions le taux de décès suite à une infection à méningocoque par 0,75, seulement un cas d'infection à méningocoque est prévenu, comme dans le modèle de base. 6 QALY, soit une de moins que dans le modèle de base, sont aussi prévenues. Nous avons finalement fait varier le taux de séquelles chez les survivants suite à une infection à méningocoque. En multipliant celle-ci par 1,25, il est possible de prévenir un cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc comme dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 8 QALY, donc une de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions le taux de séquelles chez les survivants par 0,75, seulement un cas d'infection à méningocoque est prévenu, comme dans le modèle de base. 7 QALY, également comme dans le modèle de base, sont aussi prévenues.

Considérons ensuite l'usage d'une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 à l'âge de 11 mois. Selon notre modèle, 3 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135 et la perte de 18 QALY seraient prévenus par son instauration. Nous avons fait varier l'incidence des infections de sérogroupes A, Y et W-135. En multipliant celle-ci par 3, il est possible de prévenir 10 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc 7 de plus que dans le modèle de base.

Nous retrouvons la même variation pour le nombre de QALY prévenues avec 53 QALY, soit 35 de plus que dans le modèle de base. Nous retrouvons la situation inverse lorsque nous multiplions l'incidence des infections de sérogroupes A, Y et W-135 par 0,75. Seulement 3 cas d'infection avec ces sérogroupes, comme dans le modèle de base, et 13 QALY, soit 5 de moins que dans le modèle de base, sont alors prévenus. Nous avons ensuite fait varier la diminution annuelle de l'immunité contre le méningocoque. En multipliant celle-ci par 0,33, il est possible de prévenir 6 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc 3 de plus que dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 26 QALY, soit 8 de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions la diminution annuelle de l'immunité contre le méningocoque par 3, seulement 2 cas d'infection avec ces sérogroupes sont prévenus, donc un de moins que dans le modèle de base. 9 QALY, soit 9 de moins que dans le modèle de base, sont aussi prévenues. Puis nous avons fait varier le taux de décès suite à une infection à méningocoque. En multipliant celle-ci par 1,25, il est possible de prévenir 3 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc comme dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 21 QALY, soit 3 de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions le taux de décès suite à une infection à méningocoque par 0,75, seulement 3 cas d'infection à méningocoque sont prévenus, comme dans le modèle de base. 14 QALY, soit 4 de moins que dans le modèle de base, sont aussi prévenues. Nous avons finalement fait varier le taux de séquelles chez les survivants suite à une infection à méningocoque. En multipliant celle-ci par 1,25, il est possible de prévenir 3 cas d'infection à méningocoque de sérogruppe A, Y ou W-135, donc comme dans le modèle de base. Il est aussi possible de prévenir 19 QALY, donc une de plus que dans le modèle de base. Lorsque nous multiplions le taux de séquelles chez les survivants par 0,75, seulement 3 cas d'infection à méningocoque sont prévenus, comme dans le modèle de base. 17 QALY, une de moins que dans le modèle de base, sont aussi prévenues.

Suite à ces résultats, nous constatons chacun des facteurs de variation étudiés ont un impact sur les bénéfices incrémentaux conférés par la vaccination avec le vaccin tétravalent A, C, Y, W-135. Dans l'ordre, le facteur ayant le plus grand impact est l'incidence de maladie méningococcique de sérogruppe A, Y et W-135. La diminution

annuelle de l'immunité contre le méningocoque vient en second. Les facteurs ayant le moins d'impact sont ensuite le taux de décès secondaire à une infection méningococcique et finalement le taux de séquelles secondaires à une infection méningococcique, ces deux derniers facteurs n'influent que sur les QALY perdues et non sur les cas d'infection à méningocoque prévenus.

4.7 Évaluation du vaccin conjugué tétravalent selon les critères de Laupacis

4.7.1 Actualisation 0%

TABLEAU 20 : Augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou C selon les critères de Laupacis (modèle de base, pas d'actualisation, \$ CAN 2004).

	1dose 12mois	3doses 2,4,12m	1dose 2ans	1dose 5ans	1dose 11ans	1dose 14ans	1dose 19ans
Recommandation grade B	3,90\$	2,40\$	7,40\$	9,00\$	9,50\$	9,00\$	6,00\$
Recommandation grade C	11,70\$	7,30\$	22,10\$	26,70\$	28,00\$	26,40\$	17,20\$

Nous avons évalué l'augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou grade C selon Laupacis, en l'absence d'actualisation.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 12 mois, sans actualisation, est de 3,90\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 11,70\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée

après celle de trois doses à 2, 4 et 12 mois parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grades B et C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration de trois doses à l'âge de 2, 4 et 12 mois, sans actualisation, est de 2,40\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 7,30\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grades B et C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 2 ans, sans actualisation, est de 7,40\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 22,10\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 5 ans, sans actualisation, est de 9,00\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 26,70\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée après celle de une dose à 11 ans parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade B et l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée après celle de une dose à 11 ans et égale à une dose à 14 ans parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 11 ans, sans actualisation, est de 9,50\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 28,00\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grades B et C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 14 ans, sans actualisation, est de 9,00\$ CAN 2004 pour avoir une

recommandation de grade B et de 26,40\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée après celle de une dose à 11 ans et égale à une dose à 5 ans et parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 19 ans, sans actualisation, est de 6,00\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 17,20\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis.

4.7.2 Actualisation 3%

TABLEAU 21 : Augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou C selon les critères de Laupacis (modèle de base, 3% d'actualisation, \$ CAN 2004).

	1dose 12mois	3doses 2,4,12m	1dose 2ans	1dose 5ans	1dose 11ans	1dose 14ans	1dose 19ans
Recommandation grade B	1,80\$	1,00\$	2,70\$	3,00\$	3,50\$	3,40\$	1,90\$
Recommandation grade C	5,10\$	2,90\$	7,50\$	8,20\$	9,50\$	9,20\$	5,10\$

Nous avons évalué l'augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou C selon Laupacis, considérant une actualisation de 3%.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 12 mois, avec 3% d'actualisation, est de 1,80\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 5,10\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée

après celle de une dose à 11 ans parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade B et l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée après celle de une dose à 11 ans et égale à une dose à 19 ans parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration de trois doses à l'âge de 2, 4 et 12 mois, avec 3% d'actualisation, est de 1,00\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 2,90\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grades B et C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 2 ans, avec 3% d'actualisation, est de 2,70\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 7,50\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 5 ans, avec 3% d'actualisation, est de 3,00\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 8,20\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 11 ans, avec 3% d'actualisation, est de 3,50\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 9,50\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grades B et C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 14 ans, avec 3% d'actualisation, est de 3,40\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 9,20\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de

grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la plus élevée après celle de une dose à 11 ans parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade C.

L'augmentation maximale du prix du vaccin lors de l'administration d'une dose à l'âge de 19 ans, avec 3% d'actualisation, est de 1,90\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade B et de 5,10\$ CAN 2004 pour avoir une recommandation de grade C selon Laupacis. Il s'agit de l'augmentation de prix du vaccin la moins élevée après celle de une dose à 2, 4, 12 mois et égale à une dose à 12 mois et parmi tous les programmes étudiés pour les recommandations de grade C.

4.8 Synthèse des résultats

4.8.1 Fardeau de la maladie

Les infections à méningocoque de sérogroupes prévenables par la vaccination représentent au Québec 43,75 cas pour une population de 100,000 personnes suivies sur une période de 106 ans. Elles sont composées à 74% de méningocoques de séro groupe C et à 26% de méningocoques de séro groupe A, Y ou W-135. Ces infections sont responsables de 5,71 décès et 5,87 survivants présentant des séquelles par la suite. 82% de ces malheureux événements sont attribuables aux méningocoques de séro groupe C et 18% aux méningocoques de séro groupe A, Y ou W-135. Un total de 332 années de vie et de 355 QALYs sont perdues suite aux infections à méningocoque, dans 85% de ces années le séro groupe C est impliqué et dans 15% de ces années ce sont les sérogroupes A, Y ou W-135. Les coûts attribuables aux infections à méningocoques s'élèvent à 1 174 000\$ CAN 2004, 74% de ces coûts sont secondaires aux infections par des sérogroupes C et 26% par des sérogroupes A, Y ou W-135. Les coûts attribuables à la perte de productivité suivant les infections à méningocoques s'élèvent à 7 292 000\$ CAN 2004, 85% de ces coûts sont secondaires aux infections par des sérogroupes C et 15% par des sérogroupes A, Y ou W-135.

4.8.2 Coût des stratégies vaccinales

Parmi les différentes stratégies vaccinales étudiées à la fois pour le vaccin conjugué monovalent C et pour le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135, la plus coûteuse est de loin celle impliquant l'usage de 3 doses vaccinales à 2, 4 et 12 mois. Son coût s'élève à 9 831 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin monovalent C et 15 483 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135.

Parmi les différentes stratégies vaccinales étudiées à la fois pour le vaccin conjugué monovalent C et pour le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135, la moins coûteuse est de loin celle impliquant l'usage d'une dose vaccinale à 19 ans. Son coût s'élève à 562 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin monovalent C et 857 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135. Ceci est principalement dû à la faible couverture vaccinale de cette population, celle-ci n'étant que de 25%.

Les autres stratégies vaccinales étudiées sont relativement comparables pour le vaccin monovalent C et pour le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135. Leur coût varie entre 2 154 000\$ CAN 2004 et 4 311 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin monovalent C et entre 3 391 000\$ CAN 2004 et 6 080 000\$ CAN 2004 pour la vaccination avec le vaccin tétravalent A, C, Y et W-135.

4.8.3 Efficacités vaccinales

La vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué monovalent C est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupe A, C, Y et W-135 maximale de l'ordre de 26,9% à 27,2% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 5 et 11 ans dans la population générale. La diminution minimale est de 4,3% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 19 ans et de 10,9% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 12 mois dans la population

générale. Dans les autres stratégies vaccinales, la diminution varie entre 19,5% et 25,8% dans la population générale.

La vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 est associée à une diminution de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 maximale de l'ordre de 34,6% à 34,8% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 5 et 11 ans dans la population générale. La diminution minimale est de 6,0% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 19 ans et de 13,5% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 12 mois dans la population générale. Dans les autres stratégies vaccinales, la diminution varie entre 24,2% et 33,4% dans la population générale.

La vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 plutôt que le vaccin monovalent C est associée à une diminution incrémentale de l'incidence des infections méningococciques de sérogroupes A, C, Y et W-135 maximale de l'ordre de 7,2% à 7,7% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 5, 11 et 14 ans dans la population générale. La diminution minimale est de 1,7% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 19 ans et de 2,6% lors de l'administration d'une dose vaccinale à l'âge de 12 mois dans la population générale. Dans les autres stratégies vaccinales, la diminution varie entre 4,7% et 5,3% dans la population générale.

4.8.4 Évaluation du vaccin conjugué tétravalent selon les critères de Laupacis

Nous avons évalué l'augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou C selon les critères de Laupacis considérant une actualisation de 0%. Pour obtenir une recommandation de grade B, celle-ci est au maximum de 9,00\$ CAN 2004 à 9,50\$ CAN 2004 pour les stratégies vaccinales

consistant en une dose de vaccin à 5, 11 et 14 ans. Elle est au minimum de 2,40\$ CAN 2004 pour la stratégie consistant en une dose de vaccin à 2, 4 et 12 mois. Pour obtenir une recommandation de grade C, l'augmentation est au maximum de 26,40\$ CAN 2004 à 28,00\$ CAN 2004 pour les stratégies vaccinales consistant en une dose de vaccin à 5, 11 et 14 ans. Elle est au minimum de 7,30\$ CAN 2004 pour la stratégie consistant en une dose de vaccin à 2, 4 et 12 mois.

Nous avons ensuite évalué l'augmentation maximale du prix du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 par rapport au prix de base du vaccin méningococcique monovalent C pour que le vaccin soit considéré comme une recommandation de grade B ou C selon les critères de Laupacis considérant une actualisation de 3%. Pour obtenir une recommandation de grade B, celle-ci est au maximum de 3,40\$ CAN 2004 à 3,50\$ CAN 2004 pour les stratégies vaccinales consistant en une dose de vaccin à 11 et 14 ans. Elle est au minimum de 1,00\$ CAN 2004 pour la stratégie consistant en une dose de vaccin à 2, 4 et 12 mois. Pour obtenir une recommandation de grade C, l'augmentation est au maximum de 9,20\$ CAN 2004 à 9,50\$ CAN 2004 pour les stratégies vaccinales consistant en une dose de vaccin à 11 et 14 ans. Elle est au minimum de 2,90\$ CAN 2004 pour la stratégie consistant en une dose de vaccin à 2, 4 et 12 mois.

5. DISCUSSION

5.1 Évaluation critique de cette étude économique

(Drummond *et al*, 1997)

Considérons d'abord les 10 critères élaborés par Drummond *et al* l'évaluation critique d'une analyse économique.

1. La question posée l'est-elle dans une forme à laquelle il est possible de répondre?

Nous le croyons, nous avons analysé les coûts et effets de chacun des programmes de vaccination afin de pouvoir y répondre et nous considérons avoir répondu à notre question de recherche.

2. Y a-t-il une description complète des diverses alternatives?

Oui.

3. L'efficacité des différents programmes est-elle bien établie?

Non car le vaccin tétravalent est en développement au moment de l'étude. Par contre, nous avons fait une revue de littérature complète pour nous baser sur les connaissances les plus actuelles au moment de l'étude.

4. Les coûts et conséquences majeures pour chaque alternative sont-ils tous bien identifiés?

À la connaissance des auteurs, oui.

5. Les coûts et conséquences majeures sont-ils mesurés selon des unités appropriées?

Nous avons utilisé des \$ CAN 2004 pour nos unités monétaires et des QALYs et cas prévenus pour nos unités non monétaires. Nos unités nous semblent donc appropriées.

6. Les coûts et conséquences sont-ils bien évalués?

Encore une fois, nous avons fait une revue de littérature complète au moment de l'étude pour tenter d'évaluer au mieux les coûts et conséquences des différents programmes vaccinaux selon les connaissances les plus actuelles au moment de l'étude.

7. Les coûts et conséquences sont-ils ajustés selon le temps de survenue?

Oui, nous avons actualisé nos valeurs pour l'année 2004.

8. Y a-t-il une analyse des coûts et conséquences incrémentaux de chacune des alternatives?

Oui.

9. Y a-t-il de la place pour l'incertitude dans l'estimation des coûts et conséquences?

Oui, nous avons fait des évaluations selon un scénario optimiste et un autre pessimiste en modifiant les valeurs ayant le plus grand impact sur nos résultats. Nous croyons donc couvrir de cette manière les principaux éléments d'incertitudes pouvant avoir un impact sur nos résultats.

10. La présentation et la discussion de l'étude incluent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs potentiels?

Nous l'espérons! Pour ce faire, nous avons fait une analyse rigoureuse de notre étude et sorti les points forts et les limitations de celle-ci (sections suivantes). Nous avons de plus fait reviser cette étude par les quatre membres du jury d'évaluation du mémoire afin d'identifier des éléments capitaux ayant pu être involontairement omis par l'équipe de recherche.

Nous décrirons maintenant certains éléments plus spécifiques de notre étude dans les sections suivantes.

5.2 Forces de l'étude

Nous avons opté pour une évaluation par modèle de simulation informatique car c'est la seule méthode possible pour évaluer l'intérêt du vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135), celui-ci n'étant pas encore homologué au Canada. De plus, des devis expérimentaux ou quasi-expérimentaux comparant différentes stratégies vaccinales sont inconcevables pour des raisons pratiques et éthiques. En effet, les cas de maladie méningococcique étant des événements rares, encore davantage les cas de sérogroupes A, Y, et W-135, une étude prospective et même une étude rétrospective ne sont pas des options de dispositifs de recherche, d'autant plus que nous considérons sept scénarios vaccinaux différents.

Parmi les gros avantages de ce type d'étude est le fait que ce ne soit pas une étude d'observation. Tous les paramètres utilisés sont préalablement déterminés dans le modèle. Il n'y a pas d'intervalles de confiance ni d'imprécision statistique. La seule incertitude est dépendante des données utilisées sur lesquelles repose essentiellement le modèle. Ces mêmes données, qu'elles soient économiques ou épidémiologiques, ont été validées au Canada et la plupart ont été publiées dans des revues avec des comités de pairs. Pour contrer cette incertitude, nous avons de plus procédé à des analyses de sensibilité considérant un scénario avantageux d'une perspective vaccinale et un scénario désavantageux selon la même perspective.

À notre connaissance, il s'agit de la première analyse économique par modélisation du vaccin méningococcique conjugué contre les sérogroupes A, C, Y et W-135 au Canada. Une seule autre étude a déjà été réalisée et elle le fut aux Etats-Unis (Shepard *et al.*, 2005).

Les calendriers vaccinaux ont été choisis en fonction des calendriers de vaccination qui existent déjà au Canada, ce qui facilite l'utilisation des résultats de l'étude à fin décisionnelle.

5.3 Limites de l'étude

La plus grande incertitude dans cette étude est la durée de la protection conférée par le vaccin contre le méningocoque et l'évolution de cette même protection au cours des années. En effet, une protection à long terme différant beaucoup de nos estimés pourrait avoir un effet considérable sur les valeurs de coût-utilité et donc sur celles de coût-efficacité de notre modèle. Par exemple, si la diminution de la protection atteint un plateau, l'utilité du vaccin méningococcique conjugué étudié serait augmentée. Notre modèle est basé sur une courbe exponentielle négative pour prédire la perte d'immunité au cours du temps. Nous avons également considéré un modèle avec une diminution linéaire de la protection, en plus de ne pas être plausible, il traverse le zéro et la protection devient négative. Nous l'avons donc mis de côté. Nous aurions aussi pu choisir un modèle dans lequel une proportion de la protection diminue rapidement et la balance de la protection due à une mémoire immunitaire demeure pour la vie. Nous avons tout de même opté pour la courbe exponentielle négative, celle-ci nous semblant le plus plausible.

Certaines données estimées pour les sérogroupes A, Y et W-135 à partir de celles connues pour le séro groupe C, par exemple le nombre de séquelles et les coûts associés à une infection, auraient pu en faire l'objet d'une recherche sur le terrain. Nous n'avons cependant pas opté pour cette option étant donné les coûts impliqués et que la charge de travail additionnel aurait en soi été si volumineuse qu'elle aurait été suffisante à elle seule pour constituer le matériel d'un mémoire de maîtrise. Il est à noter que des études sont présentement en cours sur les certaines des valeurs que nous avons estimé, bien qu'elles n'aient pas encore été publiées.

Malgré tous nos efforts pour envisager les scénarios les plus variés avec des analyses concernant des scénarios optimistes et des scénarios pessimistes, beaucoup d'autres données demeurent inconnues, telle l'évolution future de l'épidémiologie des différents sérogroupes de méningocoque. Par exemple, les mouvements de populations en provenance d'autres pays et les voyages à l'étranger faits par les canadiens sont des

facteurs pouvant affecter l'importance des différents sérogroupes de méningocoques, de même que la proportion de chacun de ces mêmes sérogroupes. Dans une situation semblable, notre modèle devrait être modifié en conséquence.

Il pourrait aussi y avoir d'autres conséquences à une modification de l'épidémiologie des infections méningococciques. En effet, il est probable qu'un programme de vaccination avec un vaccin méningococcique tétravalent (A, C, Y, W-135) conjugué pourrait prévenir des éclosions et des épidémies causées par les souches de sérogroupes contenus dans le vaccin et pour autant que les taux de vaccination restent élevés, qu'une immunité de masse soit présente et que l'immunité vaccinale ne disparaisse pas trop rapidement. Il est toujours possible de voir apparaître une épidémie causée par une souche de séro groupe B, comme cela a été observé à de nombreuses reprises en Europe et ailleurs dans le monde.

5.4 Avenues de recherche future

Évidemment, le prix du vaccin est la valeur essentielle afin de pouvoir déterminer, d'une perspective économique, l'utilité réelle du vaccin méningococcique contre les méningocoques des sérogroupes prévenables. Il n'était pas encore disponible au moment où l'étude a été réalisée. Lorsque le prix sera disponible, il sera possible de procéder à cette évaluation.

Dans notre étude, l'immunité de groupe (« herd immunity » en anglais) n'a pas été considérée, celle-ci étant très rare présentement concernant la vaccination avec le vaccin conjugué contre les méningococoques de sérogroupes A, C, Y et W-135 (Trotter *et al.*, 2004). Par contre, ce type d'immunité a été démontré comme ayant survécu suite à une vaccination de masse contre le méningocoque de séro groupe C en Grande-Bretagne avec le vaccin monovalent C conjugué. Elle aurait été suffisamment importante pour avoir un impact sur le contrôle rapide de la maladie (Trotter *et al.*, 2005). L'immunité de groupe consiste en la protection indirecte d'un individu contre une maladie par le fait que

tous les individus autour de lui sont immunisés contre elle. Par conséquent, il ne peut pas être exposé à la maladie. Celle-ci contribue en fait à la diminution des risques d'exposition suite à la diminution du nombre de cas d'infections à méningocoque. Nous ne connaissons donc pas l'effet qu'elle aurait eu sur nos résultats mais bien que nous n'en connaissons pas la nature, un effet en est probable sur les valeurs de coût-efficacité suite à la vaccination. Nous pouvons spéculer que l'immunité de groupe augmenterait indirectement la protection chez les non-vaccinés contre les sérogroupes pour lesquels une vaccination est en vigueur. Par conséquent, il est possible que l'analyse de nos résultats sous-estime le nombre de cas d'infections à méningocoque prévenus si l'on considère la somme de la protection directe conférée par la vaccination et de la protection indirecte découlant de l'immunité de groupe. Par contre, il serait pour étudier cet aspect de construire un modèle de simulation dynamique tenant compte de taux de contact différentiels en fonction de l'âge et de l'existence d'une immunité de groupe (Trotter *et al*, 2005). Il s'agit d'une entreprise très complexe qui dépasse le cadre d'un mémoire de maîtrise.

Une autre avenue qu'il serait intéressant d'explorer consiste le nombre de doses utilisées et l'âge de leur utilisation.

D'abord, nous n'avons évalué des stratégies qu'aux âges de 12 mois, 2 ans, 5 ans, 11 ans, 14 ans et 19 ans. Des alternatives existent pour les groupes d'âge que nous n'avons pas étudié. La valeur de la protection vaccinale qu'elles confèrent ne nous est donc pas connue, il nous est par conséquent impossible de la considérer dans nos analyses concernant la meilleure stratégie vaccinale à utiliser. Il est à noter que nous avons volontairement omis d'évaluer des stratégies vaccinales à des âges supérieurs à 19 ans étant donné leur probable relative inefficacité. À cet âge, les pics d'incidence de maladie méningococcique sont passés, la couverture vaccinale est faible et les coûts élevés. Côté coût-efficacité et coût-utilité, il serait donc étonnant que ces stratégies soient plus avantageuses que celles que nous avons évaluées.

Nous n'avons pas non plus évalué de stratégies vaccinales comprenant une ou plusieurs doses durant l'enfance avec un ou plusieurs dose(s) de rappel à l'adolescence. C'est présentement l'une des options considérée par les instances de santé publique pour la protection contre le méningocoque et il serait intéressant de connaître la valeur de la protection vaccinale en découlant. Les deux principaux groupes d'âge où l'incidence de maladie méningococcique est plus élevée, la jeune enfance et l'adolescence, seraient ainsi couvert par une protection vaccinale maximale. Par contre, nous croyons que bien que la protection vaccinale serait plus élevée avec ces scénarios, le coût en serait prohibitif puisque plus d'une dose serait nécessaire et les coûts en seraient donc proportionnellement multipliés. Donc côté coût-efficacité, ces scénarios ne seraient sans doute pas ceux à privilégier mais ne les ayant pas évalué, nous ne pouvons pas en être certains.

Toutes les données que nous avons utilisées et les valeurs que nous avons estimées l'ont été faites au meilleur de notre jugement, de nos connaissances ou découlent de l'avis d'experts selon le cas.

6. CONCLUSION :

Le vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) serait une alternative coût-efficace au vaccin méningococcique conjugué C pour un programme de vaccination si le coût incrémental du vaccin demeure bas. Voyons ce qui en est pour les diverses provinces ayant déjà un programme de vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué C.

En Alberta, le programme de vaccination en vigueur est de trois doses vaccinales à 2, 4 et 6 mois de vaccin méningococcique conjugué C. L'efficacité de ce vaccin, évaluée par la diminution de l'incidence de la maladie dans la population, est de moins de 19,5% selon notre étude. La substitution de ce vaccin par trois doses de vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) à 2, 4 et 12 mois permettrait d'augmenter cette efficacité chez à 24,2%, donc une augmentation nette d'efficacité de plus de 4,7%. Si le coût incrémental du vaccin est de 1,00\$ par dose, il s'agit d'une recommandation B selon Laupacis. Si le coût incrémental de vaccin est de 2,90\$, c'est une recommandation C. Si le prix du vaccin tétravalent est plus élevé que 2,90\$, il n'est pas intéressant de le substituer au monovalent C selon les critères de Laupacis.

À l'Île-du-Prince-Edouard, au Nouveau-Brunswick, en Ontario, au Québec et en Saskatchewan, le programme de vaccination en vigueur est d'une dose vaccinale à 12 mois de vaccin méningococcique conjugué C. L'efficacité de ce vaccin est de 10,9% selon notre étude. La substitution de ce vaccin par une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) à 12 mois permettrait d'augmenter cette efficacité chez à 13,5%, donc une augmentation nette d'efficacité de 2,6%. Si le coût incrémental du vaccin est de 1,80\$ par dose, il s'agit d'une recommandation B selon Laupacis. Si le coût incrémental de vaccin est de 5,10\$, c'est une recommandation C. Si le prix du vaccin tétravalent est plus élevé que 5,10\$, il n'est pas intéressant de le substituer au monovalent C selon les critères de Laupacis.

Au Manitoba, le programme de vaccination en vigueur est d'une dose à 10 ans de vaccin méningococcique conjugué C. L'efficacité de ce vaccin est de moins de 26,9% selon notre étude. La substitution de ce vaccin par une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) à 11 ans permettrait d'augmenter cette efficacité chez à 34,6%, donc une augmentation nette d'efficacité de plus de 7,6%. Si le coût incrémental du vaccin est de 3,50\$ par dose, il s'agit d'une recommandation B selon Laupacis. Si le coût incrémental de vaccin est de 9,50\$, c'est une recommandation C. Si le prix du vaccin tétravalent est plus élevé que 9,50\$, il n'est pas intéressant de le substituer au monovalent C selon les critères de Laupacis.

En Colombie-Britannique, le programme de vaccination en vigueur est de deux doses à 1 et 11 ans de vaccin méningococcique conjugué C. L'efficacité de ce vaccin n'a pas été évaluée dans notre étude. La substitution de ce vaccin par une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) à 1 an et 11 ans permettrait probablement d'augmenter l'efficacité de la vaccination puisqu'à ces deux groupes d'âge vaccinal, le vaccin tétravalent est plus efficace que le monovalent. La décision dépendrait ici du coût incrémental du vaccin à un an et 11 ans.

Dans des provinces comme Terre-Neuve et le Labrador, il n'y a pas de programme de vaccination en place contre le méningocoque. Dans cette situation, suite à notre étude, notre recommandation est que le vaccin choisi, quel qu'il soit, soit donné à l'âge de 5 ans. C'est à cet âge que l'efficacité vaccinale est la plus grande pour le vaccin méningococcique conjugué monovalent C et pour le vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135). L'efficacité du vaccin méningococcique conjugué monovalent C à 5 ans est de 27,6% selon notre étude. La substitution de ce vaccin par une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent (A, C, Y, W-135) à 5 ans permettrait d'augmenter cette efficacité chez à 34,8%, donc une augmentation nette d'efficacité de plus de 7,2%. Si le coût incrémental du vaccin est de 3,00\$ par dose, il s'agit d'une recommandation B de choisir le tétravalent plutôt que le monovalent selon Laupacis. Si le coût incrémental de vaccin est de 8,20\$, c'est une recommandation C. Si

le prix du vaccin tétravalent est plus élevé que 8,20\$, il n'est pas intéressant de le substituer au monovalent C selon les critères de Laupacis.

7. ÉQUIPE DE RECHERCHE :

7.1 Chercheurs principaux :

Pierre Trottier, D.M.V., M.D. Département d'ophtalmologie, Université Laval, Québec, QC, Canada.

Philippe De Wals, M.D., Ph.D. Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, QC, Canada. Institut national de santé publique, Québec, QC, Canada.

Jacques Pépin, M.D., M.Sc. Department de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke, Fleurimont, QC, Canada.

7.2 Collaborateurs :

Lonny J Erickson, Ph.D. Agence québécoise pour l'évaluation des services et des technologies de la santé, Montreal, QC, Canada.

Jean Drapeau, M.Sc. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Fleurimont, QC, Canada.

Jennifer St-Laurent, B.A. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Fleurimont, QC, Canada.

8. REMERCIEMENTS :

Ce projet de recherche a été en partie financé par Aventis-Pasteur Canada.

L'auteur est récipiendaire d'une bourse d'études du Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

9. BIBLIOGRAPHIE :

Balmer P, Miller E. Meningococcal disease : how to prevent and how to manage. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002;15 :275-81.

Bose A, Coen P, Tully J, Vinner R, Booy R. Effectiveness of meningococcal conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 2003;361 :675-6.

Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcala B, Salcedo C, Vazquez JA. Impact of the meningococcal conjugate vaccine in Spain : an epidemiological and microbiological decision. *Eurosurveillance* 2004; 9 (7-8) : 5-6.

Cartwright K, Noah N, Peltola H. and the Meningococcal Disease Advisory Board meeting Vienna, Austria, 6-8 October, 2000. *Vaccine* 2001;19 :4347-56.

Chippaux JP, Garba A, Ethevenaux C, Campagne G, De Chabalier F, Djibo S, Nicolas P, Ali H, Charrondiere M, Ryall R, Schuchat A. Immunogenicity, safety, and memory of different schedules of *Neisseria meningitidis* A/C-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants in Niger. *Vaccine* 2004; 22 (25-26) : 3303-11.

Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques. *CCDR-RMTC* 2001;27(6) :2-35.

Comité sur les coûts de la vaccination en CLSC, Régie régionale de la santé et des services sociaux Chaudière-Appalaches. Rapport portant sur le coût de la vaccination contre l'influenza chez les groupes à risque et contre l'hépatite B en milieu scolaire pour les CLSC des régions de la Chaudière-Appalaches et des Laurentides. Janvier 2003.

Corber S. Meningococcal disease and public health : welcome to the '90s. *Can J Public Health* 1992;83 :125-6

Delbeck AL, Van de Ven AH, Gustafson DH, Group techniques for program planning : a guide to nominal group and Delphi processes. Glenview, IL :Scott, Foresman and Company; 1975.

De Schrijver K, Maes I. An outbreak of serogroup C meningococcal disease in the province of Antwerp (Belgium) in 2001-2002. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18 (11) : 1073-7.

De Wals P. Impact du programme d'immunisation de masse contre le méningocoque de séro groupe C au Québec un an après sa réalisation. Unité de santé publique Charles-Lemoyne, Direction générale de santé publique de la Montérégie, Greenfield Park, Québec, 1994.

De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in 2001-2002, province of Quebec, Canada. *International Journal of Infectious Diseases* 2004a, 11th ICID Abstracts. Vol 8, Supp 4 : S190.

De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001;285 :177-81.

De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996;74 :407-11.

De Wals P, Erickson L. Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *Vaccine* 2002a;20 :2840-4.

De Wals P, Nguyen VH, Erickson EJ, Guay M, Drapeau J, St-Laurent J. Impact épidémiologique et économique de l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C dans le programme régulier d'immunisation au Québec. Rapport de recherche. 2002b.

De Wals P, Nguyen VH, Erickson EJ, Guay M, Drapeau J, St-Laurent J. Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. *Vaccine* 2004b;22 :1233-40.

De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 2003;21 :3757-64.

Direction de la protection de la santé publique, Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Épidémiologie des infections invasives à méningocoques, année 2001. *Flash Méningo* 2002;1(1 à 12).

Direction de la protection de la santé publique, Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. Bilan de la campagne de vaccination contre les infections à méningocoque du 24 septembre 2001 au 31 janvier 2002. Mai 2004.

Direction générale de la santé publique. Priorités nationales de santé publique 1997-2001. Vers l'atteinte des résultats attendus : 2^e bilan. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2000.

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart G, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2^{ième} ed. Oxford University Press, 1997.

Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998a; 26 :1159-64.

Erickson L, De Wals P. Complications et séquelles des infections méningococciques au Québec. Rapport de recherche. 1998b.

Erickson L, De Wals P. Complications of meningococcal disease in college students. Clin Inf Dis 2001;33 :737-9.

Excel 2000. Microsoft Corporation, Mountain View (California); 2000.

Gold R. Epidemiology of meningococcal disease in light of recent Hajj-associated outbreaks. Clin Inf Dis 2003;36 :684-6.

Grenier B. Évaluation de la décision médicale. Masson, Paris 1999. 414 pages.

Guay M, Blackburn M, Clouatre AM, Baron G, De Wals P, Roy C, Desrochers J, Milord F. Vaccination contre l'hépatite B des élèves de 4^e année hors du milieu : comparaison des coûts et de l'efficacité du programme et préférences des parents. Rapport de recherche; 1999.

Guay M, Clouatre AM, Blackburn M, Baron G, De Wals P, Roy C, Desrochers J, Milord F. Effectiveness and cost comparison of two strategies. Can J Public Health 2003 Jan-Feb;94(1) :64-7.

Healy CM, Butler KM, Smith EO, Hensey OP, Bate T, Moloney AC, MacMahon P, Cosgrove J, Cafferkey MT. Influence of serogroup on the presentation, course, and outcome of invasive meningococcal disease in children in the Republic of Ireland, 1995-2000. Clin Inf Dis 2002;34 :1323-30.

Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. JAMA 1995;273 :383-98.

Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet 2002;359 :1499-508.

Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Finn A. Prior meningococcal A/C polysaccharide vaccine does not reduce immune responses to conjugate vaccine in young adults. Vaccine 2002;20 :3778-82.

Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. Can Med Assoc J 1992;146(4) :473-81.

Lorange M, Jetté L. Surveillance des infections envahissantes à Neisseria meningitidis. 2000.

Lorange M, Jetté L. Surveillance des infections envahissantes à *Neisseria meningitidis*. 1999.

MacLennan J, Obaro S, Deeks J *et al.*. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183 : 97-104.

Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK : a success story. *Vaccine* 2002;20 :S58-67.

Murphy JF. Meningococcus C vaccination program. *Ir Med J* 2000; 93 : 164.

Ramsey ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England : database analysis. *British Medical Journal* 2003; 326 :365-6.

Rancourt C, Gregoire JP, Simons W, Dostie A. Cost-benefit model comparing two alternative immunization programs against serogroup C meningococcal disease : for quebec residents aged 2 months to 20 years. *Pharmacoeconomics* 2003;21(6) :429-42.

Richmond P, Borrow R, Findlow J, Martin S, Thornton C, Cartwright K *et al.*. Evaluation of de-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy : reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and de-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun* 2001; 69 : 2378-82.

Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JDS, Heron I, Clark S *et al.*. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18 : 641-6.

Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A *et al.*. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179 : 1569-72.

Rivest P, Alain L, Levac E. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec. Définitions nosologiques. Maladies d'origine infectieuse. 5^e édition, juin 2005.

Rivest P, Sagot B, Bédard L. Evaluation of the completeness of reporting of invasive meningococcal disease. *Revue Canadienne de Santé Publique* 1999;90(4) :250-2.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344(18) :1378-88.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, *et al.*. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis* 1999;180 :1894-901.

Scott RD, Meltzer MI, Erickson LJ, De Wals P, Rosenstein NE. Vaccinating first-year college students living in dormitories for meningococcal disease, an economic analysis. *Am J Prev Med* 2002;23(2) :98-105.

Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE and the ABCs team. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal strategies in the United States. *Pediatrics* 2005;115 :1220-32.

Shepard CW, Ortega-Sanchez I, Corso P, Scott D, Rosenstein N. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. 42nd Annual Meeting of IDSA, 2004 : paper LB-5.

Skull SA, Butler JRG. Meningococcal vaccination for adolescents? An economic evaluation in Victoria. *J Paediatr Child Health* 2001;37 :S28-S33.

Squires SG, Deeks SL, Tsang RSW. Surveillance accrue des méningococcies invasives au Canada : du 1^{er} Janvier 1999 au 31 Décembre 2001. *CCDR-RMTC* 2004;30(3) :17-28.

Statistiques Canada. Communiqué des prix à la consommation, 2004 (<http://statscan.ca>).

Statistiques Canada. Espérance de vie à la naissance en 2001, 2001 (<http://statscan.ca>).

Statistiques Canada. Population selon l'état matrimonial, l'âge et le sexe; 1997 (<http://statscan.ca>).

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364 :365-7.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol* 2005;162 :89-100.

Welte R, Van Den Dobbelsteen G, Bos JM, De Melker H, Van Halpen L, Spanjaard L, Rümke HC, Postma MJ. Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programs in the Netherlands and its impacts on decision-making. *Vaccine* 2004; 23 : 470-9.

What are health utilities? London : Hayward Medical Communications, Décembre 1997.

Wilder-Smith A, Goh KT, Barkham T, Paton NI. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 : estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. *Clin Inf Dis* 2003;36 :679-83.

Williams JN, Jones GR, Christodoulides M, Heckels JE. Serological correlates of protection against meningococci in a cohort of university students, before and during an outbreak of serogroup C infection. *JID* 2003;187 : 1433-41.

Zhang Q, Pettitt E, Burkinshaw R, Race G, Shaw L, Finn A. Mucosal immune responses to meningococcal conjugate polysaccharide vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21 :209-13.